IL
POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA ED IGIENE

FONDATO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI FRANCESCO DURANTE

SEZIONE MEDICA

diretta dal Prof. VITTORIO ASCOLI

Volume XXXVI - Anno 1929

ROMA

N. 14 — Via Sistina — N. 14

1929

COLLABORATORI EFFETTIVI

DELLA

SEZIONE MEDICA

Volume XXXVI (1929)

Ascoli dott. Manfredo, libero docente, aiuto nel R. Istituto di Clinica chirurgica della R. Università di Roma. Pag. 149.

Ascoli prof. Vittorio, direttore dell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 232.

Attilj dott. Sordello, libero docente, radiologo dell'Arcispedale di S. Spirito in Sassia, Roma. Pag. 254.

Audo Gianotti dott. Giov. Battista, Ospedale Maggiore di S. Giovanni Battista e della Città di Torino. Pag. 411.

Barbera dott. Giuseppe, assistente nell'Istituto di Patologia speciale medica della R. Università di Roma. Pag. 292.

Borruso dott. Gaetano, assistente nell'Ospedale Infantile del Bambino Gesù in Roma. Pagina 493.

Cantalamessa dott. Vittorio, aiuto negli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 210.

Cappellini dott. Icilio, assistente volontario nell'Istituto di Patologia speciale medica della R. Università di Firenze. Pag. 320.

Carusi dott. Renzo, assistente volontario nell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 477.

Chiucini dott. Gioacchino, assistente negli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 514.

Corradi dott.a Angela, Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 375.

Costa dott. Antonio, assistente nell'Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Firenze. Pag. 88.

Cucco Gian Pietro, Istituto di Batteriologia e Immunologia della R. Università di Torino, Ospedale Maria Vittoria di Torino. Pag. 625.

Da Villa dott. Felice Camillo, Ospedale Maggiore di Milano. Pag. 195.

De Benedetti dott. Virginio, medico primario nell'Ospedale Civile di Ivrea. Pag. 483.

De Giacomo dott. Umberto, aiuto nella Clinica delle malattie nervose e mentali della R. Università di Palermo. Pag. 137.

De Sanctis Monaldi dott. Tullio, Istituto Pasteur di Parigi. Pag. 172.

Diez prof. Salvatore, libero docente, Roma. Pagina 233.

Doria dott. Raimondo, libero docente, aiuto nell'Istituto di Patologia speciale medica della R. Università di Roma, aiuto medico negli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 403.

Enrico dott. Cesare, assistente nell'Istituto d'Igiene della R. Università di Roma. Pag. 19.

Faberi dott. Mario, aiuto medico negli Ospedali Riuniti di Roma, aiuto vol. nella R. Clinica pediatrica di Roma. Pag. 582.

Fabris dott. Augusto, assistente negli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 527.

Fasella dott. Felice, aiuto medico negli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 566.

Ferri dott. Umberto, assistente nell'Istituto di Clinica pediatrica della R. Università di Roma. Pag. 592.

Fiorentini dott. Augusto, aiuto medico negli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 520.

Gosio dott. Renato, assistente vol. nell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma. Pagg. 37, 346.

Lega dott. Giulio, assistente nell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 444.

Lolli dott. Giorgio, assistente vol. nell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 643.

Lucherini prof. Tommaso, libero docente, aiuto medico negli Ospedali Riuniti di Roma. Pagina 112.

Margreth dott. Giovanni, assistente nell'Istituto di Clinica medica generale della R. Università di Modena. Pag. 314.

Melli dott. Guido, libero docente, aiuto nella Clinica medica generale della R. Università di Padova. Pag. 601.

Mingazzini prof. Giovanni, direttore della Clinica delle malattie nervose e mentali della R. Università di Roma. Pag. 231.

Monacelli dott. Mario, assistente nella Clinica dermosifilopatica della R. Università di Roma. Pag. 237.

Monaldi dott. Vincenzo, assistente volontario nell'Istituto di Fisiologia umana della R. Università di Roma. Pag. 423.

Monge prof. Carlos, della Facoltà di medicina di Lima (Perù). Pag. 333.

Moracchini dott. Ruggero, Clinica medica generale della R. Università di Torino. Pag. 466.

Nuvoli dott. Umberto, libero docente, aiuto nell'Istituto di Radiologia medica della R. Università di Roma. Pagg. 177, 501.

Parlavecchio dott. Alfredo, aiuto medico negli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 19.

Paterni dott. Ludovico, libero docente, aiuto medico negli Ospedali Riuniti di Roma, Istituto di Clinica medica della R. Universiità di Roma. Pag. 57, 125.

Pontano prof. Tommaso, direttore incaricato della Clinica delle Malattie infettive della R. Università di Roma. Pag. 437.

Quaranta dott. Luigi, aiuto nell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Bari. Pag. 117.

Quarelli dott. Gustavo, libero docente, Ospedale Maggiore di S. Giovanni Battista e della Città di Torino. Pag. 411.

Ricci dott. Flaminio, aiuto medico negli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 254.

Rocchi dott. Filippo, aiuto nella Clinica delle malattie infettive della R. Università di Roma. Pag. 541.

Sabatini prof. Giuseppe, direttore incaricato dell'Istituto di Clinica medica e Patologia medica della R. Università di Sassari. Pag. 281.

Signorelli dott. Ernesto, libero docente, medico primario nell'Arcispedale S. M. Nuova di Firenze. Pag. 3.

Spicca dott. Giusto, assistente nella Clinica dermosifilopatica della R. Università di Roma. Pag. 365.

Tizianello dott. Giuseppe, medico primario nell'Ospedale civile di Mirano Veneto. Pag. 452.

Tonietti dott. Francesco, aiuto vol. nell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 163.

Torrioli dott. Mario, assistente vol. nell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 367.

Villa dott. Luigi, libero docente, professore incaricato di semeiotica medica nella R. Università di Pavia. Pag. 636.

Zuccòla dott. Pier Francesco, libero docente, primario medico nell'Ospedale Civile di Cuneo. Pag. 220.

Indice alfabetico delle memorie originali pubblicate nell'anno 1929 sulla

Sezione Medica del « POLICLINICO »

Volume XXXVI (1929)

MEMORIE ORIGINALI.

RIVISTE SINTETICHE.

Anno XXXVI Roma, 1° Gennaio 1929 Num. 1

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI

Clinico Medico di Roma

Per l'anno 1929.

Ai Medici italiani,

" IL POLICLINICO " può intraprendere il suo XXXVI anno senza nulla mutare in quella sua solida struttura che gli ha consentito di conformarsi al rinnovamento delle scienze mediche e di corrispondere alle esigenze dei tempi nuovi.

Le due Sezioni mensili, **Medica** *e* **Chirurgica,** *si sono perfezionate, concentrandosi sempre più nel campo delle cliniche generali, accogliendo memorie vagliate con severità ma senza preconcetti o esclusivismi di scuola ea inoltre aumentando notevolmente il numero delle pagine. Sotto la direzione dei due clinici di Roma,* Vittorio Ascoli *e* Roberto Alessandri, *continuano la tradizione clinica italiana, in cui si compenetrano la diligenza dell'esamè del malato e l'indagine delle alterazioni organiche.*

La settimanale **Sezione Pratica,** *raccogliendo le note preventive — biologiche e cliniche —, le brevi osservazioni cliniche, i riassunti degli articoli più interessanti delle riviste italiane e straniere, i resoconti delle società e accademie nostrane, le indicazioni sui libri nuovi più importanti, la casistica e la terapia, i metodi diagnostici per il pratico, fornendo consigli legali per l'esercizio sociale della medicina, notizie sugli avvenimenti mondiali di pertinenza medica, ampi elenchi dei concorsi aperti, e infine la bibliografia selezionata di quanto pubblicano i migliori giornali del mondo, provvede al pratico quanto gli occorre per l'esercizio della professione.*

La Sezione Pratica é il **vademecum** *dei medici di ogni categoria: le sezioni mensili ne allargano e completano la cultura e l'esperienza. Il «* **POLICLINICO** *» nel suo insieme è il giornale indispensabile per il medico italiano. Da ciò l'assoaata reputazione e la crescente diffusione..*

Non ci culliamo pertanto nel successo: siamo sempre assillati dal desiderio del meglio.

Se possono restare salde la struttura e l'indirizzo del **POLICLINICO,** *la vigile coscienza della redazione é sempre tesa verso nuovi miglioramenti. Essi sono nati dalle quotidiane difficoltà redazionali, dai suggerimenti e dalle critiche dei lettori.*

Nel prossimo anno la redazione provvederà:

a) *ad una cernita sempre più severa per la qualità e la mole delle memorie originali per tutte le sezioni, anche a costo di perdere qualche amico e qualche simpatia. Il contenuto del giornale migliorerà e sarà minore il ristagno dei lavori accettati;*

b) *a ridurre i resoconti delle Società ed Accademie. Del fervore di opera che si sta svolgendo in tutta l'Italia il «* **POLICLINICO** *», nel suo spirito nazionalistico, ha voluto dare l'immagine viva entro e fuori i confini della Patria. Il numero cresciuto e la larghezza dei resoconti hanno però preso troppo spazio della «* **Sezione Pratica** *»; non possiamo sacrificare all'accennato patriottico intento altre rubriche d'interesse più immediato per il medico. Volgiamo la preghiera ai presidenti delle Società mediche di mandarci i resoconti con il solo titolo per le ordinarie comunicazioni casistiche, e con sunti brevi delle altre comunicazioni;*

c) *a più largo sviluppo ai sunti da periodici italiani e stranieri per mantenere in contatto più intimo i nostri lettori con lo sviluppo delle discipline mediche;*

d) a numerose riviste sintetiche. Abbiamo in proposito già presi accordi con professori e con giovani studiosi per avere due tipi di riviste d'insieme: 1° riviste critiche su argomenti d'attualità nel campo clinico e biologico; 2° rassegne dei progressi delle singole branche in rapporto alla pratica medico-chirurgica. L'Amministrazione si sobbarca perciò a forti sacrifici pecuniari;

e) ad accrescere la parte consacrata alla terapia, così nei sunti come negli appunti per il pratico;

f) ad intensificare il servizio delle **Corrispondenze**, *per cementare sempre meglio l'unione di tutti i centri di studio e fondere l'opera loro nel giornale medico più indipendente e più nazionale d' Italia.*

Il « **POLICLINICO** *» con questi perfezionamenti avrà maggiore snellezza e più largo interessamento, dando soddisfazione ai più giusti desideri degli abbonati. Il «* **POLICLINICO** *» sarà per loro compagno ed aiuto nelle difficoltà dell'arte e nelle asperità della vita com'è per noi lo sforzo più tenace e passionato per tenere alto il prestigio della medicina italiana.*

LA REDAZIONE

L'Amministrazione del "POLICLINICO" sempre pronta agli appelli della Redazione, si è senz'altro dichiarata proclive a secondarla in tutto ciò che di nuovo questa si propone di attuare nel venturo anno, ed ha stanziato i maggiori fondi necessari.

Così l'Amministrazione provvederà a che le Riviste sintetiche siano più adeguatamente retribuite, in modo da indurre gli autori a consacrarvisi con impegno; anche le corrispondenze e i sunti dei giornali stranieri, avranno migliori retribuzioni.

Altro problema preso in esame dall'Amministrazione è stato quello della pretesa numerazione unica del testo e delle pagine di pubblicità intercalate; essa è stata da noi — non meno che da molti abbonati — vivamente deplorata. Fummo costretti a ciò dalla spesa eccessiva dell' affrancazione postale

Intendiamo liberare il "POLICLINICO" da simile bruttura. Tale riparazione importa un cospicuo aumento nella spesa totale di spedizione, a colmare il quale l'Amministrazione del "POLICLINICO" avrebbe potuto, al pari di altri giornali medici, chiamare a concorrere i suoi abbonati. Un piccolo sacrificio individuale di circa L. 3 per abbonato, sarebbe stato sufficiente a compensare l'Amministrazione del "POLICLINICO" da tale forte aggravio; ma essa, desiderando dimostrare ed affermare ancora una volta il suo spirito di sacrificio, assume su di sè tutto l'onere, nonostante questo raggiunga, nell' insieme, ALCUNE DECINE DI MIGLIAIA DI LIRE, in conseguenza dell' ingente numero di abbonati.

Infine, un altro miglioramento l'Amministrazione apporterà al "POLICLINICO" sostituendo gli attuali caratteri tipografici, con altri più moderni. A misura che il materiale già composto verrà esaurito, "IL POLICLINICO" comparirà nella nuova fisionomia tipografica, che lo renderà di più facile lettura.

Non pochi dunque sono i miglioramenti con cui "IL POLICLINICO" si presenterà nel 1929. Essi riguardano in gran parte il contenuto — la parte essenziale cioè del giornale — e in parte non indifferente la veste esteriore: ambedue contribuiranno a rendere il "POLICLINICO" sempre più accetto ai nostri vecchi abbonati e preferito dai nuovi.

In compenso di tutto ciò, nulla domanda l'Amministrazione, la quale anzi, contando sempre sulla fedeltà e sulla collaborazione dei medici italiani, dà ferma assicurazione che altre migliorie continuerà a portare, prima fra tutte nella qualità della carta.

I lettori del "POLICLINICO" vorranno, ne siamo certi, mantenere il loro appoggio al periodico, diffondendolo sempre più fra i colleghi che non siano ancora abbonati.

L'EDITORE

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI PATOLOGIA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FIRENZE
diretto dal Sen. Prof. A. LUSTIG

Splenogranulomatosi (siderotica o micotica) e splenomegalia tromboflebitica primitiva.

(Con 2 tavole, a colori, fuori testo)

Dott. E. SIGNORELLI, libero docente di Clinica e patologia medica
Primario Arcispedale di S. M. Nuova in Firenze.

Dopo il lavoro del Gamna sulla splenogranulomatosi siderotica, col quale quest'A. richiamava l'attenzione su una forma di splenomegalia la cui caratteristica patologica consiste in un'affezione primitiva della polpa rossa con presenza di noduli dovuti ad una particolare alterazione necrobiotica (fibre collagene impregnate di sali di ferro, fibre ialine splendenti non colorabili, numerose cellule giganti), una serie di analoghe osservazioni e cliniche ed anatomo-cliniche sono state pubblicate nell'anno 1927 e in questi ultimi mesi dell'anno in corso per opera specialmente degli autori francesi della Scuola di Algeri, di Parigi, di Ginevra, di Egitto e qualcuna in Italia.

La maggioranza degli AA. francesi, pur confermando la descrizione clinica ed anatomo-istologica del Gamna, considerano il nodulo siderotico l'espressione di una specifica infezione dovuta a funghi sul tipo degli aspergilli *nidulans* e *glaucus* corrispondenti, nelle immagini istologiche del nodulo, alle fibre ialine splendenti non colorabili segnalate come tali dal Gamna.

Data la varietà sintomatologica con la quale si può presentare cotesta splenogranulomatosi e la constatazione di affezioni ben determinate quali: la leucemia, la cirrosi atrofica, ipertrofica, pigmentaria, l'ittero emolitico, semplici cicatrici lienali, con riscontro nella milza dei menzionati noduli, alcuni AA. (Oberling, De' Vecchi) negano il carattere specifico attribuito al nodulo

siderotico e ricordano altresì che non costituisce una novità perchè coteste particolari alterazioni della polpa splenica erano già state segnalate da numerosi AA. prima del Gamna, senza darvi soverchia importanza.

Tuttavia non credo che si possa senz'altro per questo diminuire il valore che spetta alle osservazioni, per quanto controverse, dell'autore italiano e degli AA. francesi. L'interpetrazione etio-patogenetica del nodulo siderosico ormai è entrata nel campo di osservazione dei microbiologi e degli istochimici ed in attesa della parola definitiva la clinica possiede intanto un nuovo punto d' orientamento, per la ricerca analitica di quei casi di splenomegalia a forma oscura ed inconsueta. Fra queste sovratutte mi è sembrato di particolare interesse, per ragioni di cui dirò in seguito, la cosidetta splenomegalia trombo-flebitica primitiva a proposito di una mia recente osservazione clinica, la prima del genere nella letteratura, la quale ben si presta per il netto rilievo dei sintomi e delle alterazioni anatomiche a considerare i rapporti patogenetici che debbono esistere tra splenogranuloma siderotico e trombosi splenoportale, già segnalati in via ipotetica dal Gamma e dall'Oberling.

Le analogie e le differenze che esistono tra le due malattie più chiare resulteranno dopo l'esposizione del caso.

Anamnesi. — Br. Rosina, di a. 16, da Borgo S. Lorenzo (Firenze), di professione contadina. Genitori viventi e sani, è la quarta di sette fratelli tutti sani. Nessuna malattia figura nei precedenti personali compresi i comuni esantemi. La madre riferisce che, pur sviluppandosi regolarmente nel fisico e nell'intelligenza, fin dall'età di nove anni cominciò ad assumere un aspetto pallido, malgrado si nutrisse regolarmente e facesse fin da allora delle cure di preparati ferrugginosi. Dall'età di 10 anni *frequenti epistassi.* Mestruata a 13 anni, le mestruazioni si sono seguite regolari per tempo e quantità. Non ha mai abbandonato il soggiorno campestre nei dintorni di Borgo S. Lorenzo, località salubre sulle pendici dell'Appennino Toscano.

Nell'ottobre 1927 in pieno benessere la paziente di notte si sveglia con senso di nausea seguìto da abbondante *vomito* chiaramente *ematico,* vomito che continua fino al mattino con emissione di circa un litro di sangue, era evidente la *melena* ancora due giorni dopo l'ematemesi. Dopo tale episodio, che fu riferito dal sanitario locale ad ulcera gastrica, tenne il letto per la profonda anemia quasi un mese, ebbe nei primi giorni rialzo febbrile fino a 38°. Ancora un mese, passato in relativo benessere, tenendosi a dieta opportuna, l'ematemesi si ripresenta modica, relativamente alla prima, ma che la costringe nuovamente a letto per otto giorni e coincidono ancora irregolari e lievi rialzi termici.

Dai primi di gennaio, pur residuando più manifesti i segni dell'anemia e della facile stanchezza al lavoro abituale, non ha più accusato turbe notevoli nè a carico dell'addome in generale e dell'apparato digerente in particolare, per cui ha ripreso a mangiare di tutto convinta che nessun rapporto esistesse fra qualità e quantità di cibi ingeriti ed ematemesi; mai dolori. Dubbia restando pertanto la primitiva diagnosi di ulcera gastrica, ricovera nel turno da me diretto per un più preciso accertamento diagnostico.

Esame obbiettivo (27 febbraio 1928). — Scheletro regolare, è alta m. 1,62. Peso Kg. 57. Cute e mucose pallide, leggermente tumida la cute al volto, come nella clorosi; non discromie cutanee, non cicatrici ed ulcerazioni. L'intelligenza è sveglia, i sensi normali. Linfatici superficiali indifferenti.

Oculomozione integra, lingua detersa, dentatura perfettamente sana, tonsille normali.

Nulla di particolare rilievo a carico dei visceri toracici. Polso regolare per ritmo, frequenza (100). Pressione Mx 110. Si ascolta un breve rumore meso-sistolico sulla punta e sulla polmonare.

Addome tumido per maggiore rilievo dell'ipocondrio e del quadrante superiore di sinistra. Sulla cute nessun accenno di reticolo venoso.

Alla palpazione superficiale e profonda l'addome è indolente e non c'è difesa e pertanto facilmente si circoscrive un *tumore di milza* che si estende a destra fino alla xifo-ombelicale, col suo margine ottuso inferiore che segue l'ombelicale trasversa e risale lateralmente verso l'arcata costale, sotto la quale il bordo si perde in corrispondenza della X costola. In alto l'ottusità splenica arriva alla VII costola sull'emiclaveare, alla VIII sull'ascellare media.

La superficie è liscia, la consistenza duro-elastica; assolutamente *indolente;* mobile col respiro e spostabile. Ascoltando due centimetri sotto la X costola sull'ascellare posteriore prolungata, si ha netta la percezione di un rumore di soffio profóndo, che presto si esaurisce se ci si allontana da detta sede e pertanto indipendente dal rumore sistolico cardiaco; non si ascoltano sfregamenti nè si percepiscono i toni cardiaci. Il fegato non si palpa e non si riesce a delimitare il limite dell'ottusità in alto per il timpanismo gastrico lungo le linee emiclaveare ed ascellare anteriore e colico sull'ascellare posteriore; mentre lo spazio semilunare del Traube resulta ottuso.

Non si palpano i reni, non ci sono segni di ascite, non si palpano altre tumefazioni.

Riflessi tendinei e sensibilità normali.

L'ammalata fu sottoposta alle seguenti ricerche.

Esame emocromocitometrico:

G. R. 3.600.000. Emoglobina 35. V. G. 0,50. G. B. 5000. Allo studio morfologico non resultarono notevoli alterazioni dei gl. rossi nè forme immature. La formula leucocitaria: pol. neutrofili 58 %, linfociti 12, monociti 16, eosinofili 4. Piastrinemia 200.000 per mmc.

Resistenza globulare con corpuscoli rossi deplasmizzati. Emolisi totale 0,30, parziale minima 0,40.

Tempo di sanguificazione m' 1',30''.

Tempo di coagulazione m' 2',15''.

La reazione di Van der Berg nel siero, negativa tanto la diretta che l'indiretta.

R. del Wassermann negativa. Cutireazione alla tubercolina negativa.

Esame delle urine: nulla di patologico; assente anche l'urobilina.

L'esame radiologico dello stomaco non dà rilievi particolari, mentre la radioscopia dopo insufflazione del colon per via rettale e dello stomaco con le cartine del Frerichs, dànno il netto rilievo dei contorni del tumore di milza, della sua mobilità e spostabilità facile e dei suoi limiti in alto ed in basso, che su per giù corrispondono a quelli osservati palpando.

Decorso. — La paziente tenuta in osservazione dal 25 febbraio al 6 di aprile, data della splenectomia, presenta: febbricola a tipo continuo ma irregolare nei rialzi giornalieri ora pochi decimi a giorni fino a 38 1/2; senza sudori, brividi o moleste sensazioni subbiettive; l'appetito ottimo; resta alzata quasi tutto il giorno; non si ripresenta ematemesi e solo un giorno accusa una crisi dolorosa violenta alla regione anale senza che si percepiscano tumefazioni esterne emorroidarie o emissione di sangue e solo all'esplorazione della regione anale alta numerose tumefazioni emorroidarie. La crisi cessa con applicazioni di supposte con cocaina.

L'esame del sangue ripetuto tre giorni prima della splenectomia dà: G. R. 4.000.000. Emoglobina 35. V. G. 0,43. G. B. 2.500. Fomula leuc.: pol. neutrofili 71, basofili 1, linfociti 21, monociti 7. Allo studio morfologico spiccata

anisocitosi con prevalenza dei microciti, lieve anisocromenia, assenza di emazie nucleate o con resti nucleari. Nell'urine presenza di urobilina in tracce evidenti; non resultano specialmente diminuita l'urea, o aumentata l'ammoniaca. Non glicosuria alimentare.

Esito. — La splenectomia praticata il giorno 6 aprile, dal primario di questo Arcispedale prof. U. Trinci, riuscì perfettamente.

Previa narcosi, fatta con iniezione doppia di morfina ed atropina e somministrazione di piccole quantità di etere e taglio obliquo xifo-paraombelicale sinistro, fu facile lussare all'esterno la milza completamente libera per assenza di aderenze. I vasi splenici si presentarono fortemente turgidi varicosi e le varici si continuavano lungo il legamento gastrolienale, circondavano le pareti gastriche, con fitto intreccio intorno al cardias.

Al taglio, dopo la legatura, i vasi splenici si presentarono pervii, ma facilmente si rompevano sotto il laccio per cui l'operazione riuscì un po' lunga, circa 40 minuti, e si ebbe discreta perdita di sangue. Non riuscì possibile la trasfusione di sangue diretta perchè le vene della paziente facilmente collabivano e perchè le condizioni generali e del polso si manifestavano buone. Furono iniettati 300 cc. di sieroglicosato sottocute. Dopo un'ora dall'operazione il sensorio ritornò normale, il polso era frequente (120), relativamente valido.

Le condizioni generali della paziente dopo 24 ore erano sempre ottime: urinazione abbondante e urine normali, normale la defecazione. Temperatura massima 37,7. Polso 130. Comincia ad ingerire piccole quantità di acqua zuccherata e di latte, mentre si introducevano lentamente per rettoclisi 500 cc. di siero glucosato.

Dopo 48 ore le condizioni erano invariate, ed accusava solo senso di ripienezza allo stomaco che provocava dispnea. Un'ipodermoclisi di 300 cc. di siero fisiologico glucosato e di adrenalina facevano scomparire la descritta molestia. Ma dopo poche ore all'improvviso ritornava il senso di ripienezza senza vomito o singhiozzo ma come di soffocamento, il polso si faceva frequentissimo, l'addome tumido con timpanismo uniforme fino alla terza costola tanto a destra quanto a sinistra, e lentamente moriva in queste condizioni, dopo 50 ore dall'operazione. Temperatura 37,2 (1).

Autopsia. — Prot. N. 15849 (prof. Luigi Picchi, dell'Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Firenze).

Colorito intensamente pallido della cute. Addome non molto espanso.

Aprendo il torace: diaframma spostato in alto con intensa anemia del cuore e dei polmoni che si presentano anatomicamente normali e senza alcun rilievo di lesioni patologiche pregresse, antiche o recenti.

Cavità addominale. Ferita chirurgica laparatomica a due branche, peritoneo libero, anemia gravissima di tutti i visceri. Stomaco grande, disteso, con numerose varici esofagee inferiori; scarso contenuto non ematico. *Fegato* di normale volume del peso di gr. 1.570, senza ispessimenti della capsula con superficie al taglio omogenea. *Occlusione completa* del tronco della vena porta per cicatrice connettivale antica. Il cordone fibroso che sostituisce il tronco della porta si arresta in basso alla confluenza delle mesenteriche ed in alto ai due rami epatici (v. fig. 1).

Nelle mesenteriche flebosclerosi diffusa con trombosi recente della mesenterica superiore e di un ramo grosso della inferiore, dello spessore di un lapis Fabre, che unisce la radice dell'ultima mesenterica con le emorroidarie.

La flebosclerosi si rileva anche nei rami confluenti delle mesenteriche all'origine della porta dove comincia il trombo connettivale, come pure al di sopra di quest'ultimo nel punto in cui la porta si divide nei suoi rami intraepatici. Nel connettivo che circonda la porta ed i suoi rami si osserva una discreta neoformazione di vasellini alcuni abbastanza ampi.

(1) L'apertura dell'addome eseguita dopo 10 ore per meglio accertare la causa della morte faceva notare l'enorme dilatazione dello stomaco che occupava tutti e due gl'ipocondri sospingendo in alto il diaframma e occupando larghissima superficie dell'addome a sinistra ed in basso.

Tranne lo stato di profonda anemia nient'altro di patologico a carico dei reni e degli organi del piccolo bacino. Non si notano ghiandole linfatiche tumefatte, se si eccettuano alcune come piselli retroperitoneali leggermente arrossate. *La milza* poco dopo l'asportazione chirurgica pesa Kg. 0,980. La capsula uniformemente ispessita lascia notare come per trasparenza dei punti biancastri disseminati. I rami della splenica sono pervii ma con pareti ispessite. La milza al taglio è resistente, la superficie non sanguina, è compatta, di colorito rosso vinoso, lascia scorgere evidenti lo stroma trabecolare e della polpa e spiccano i follicoli come punticini bianchi che sovrastano la superficie la quale è cosparsa da numerosissime chiazzette di colorito vario dall'ardesia al biancastro, chiazzette che si addensano irregolarmente così che talvolta se ne contano fino a 2-3 per cmq. della grandezza media di una testa di spilla; ma alcuni grandi quanto un pisello. Non si notano infarti recenti o antichi.

Il succo splenico prelevato opportunamente si innesta in tubi di agar, agar sangue, brodo, agar glucosato alla Sabouraud. Si inocula, diluito in soluzione fisiologica sterile, a cavie per via peritoneale, a conigli per via endovenosa.

Esame istologico.

Fegato. — Istologicamente presenta la disposizione delle colonne di cellule abbastanza conservata con discreto aumento di connettivo attorno agli spazi centrali e leggiero disfacimento granulare delle cellule proprie in vicinanza di alcune delle parti centrali dei lobuli. Aumento leggiero di connettivo negli spazii triangolari con appiattimento; ma non occlusione dei ramuncoli portali ed invece c'è aumento di calibro, spessore e numero del rami arteriosi.

Milza. — La capsula appare uniformemente ispessita; in connessione con l'ispessimento della capsula appaiono ingrossate le trabecole ed in entrambi l'ispessimento è dovuto tanto all'aumento delle fibre connettivali quanto a proliferazione delle fibre elastiche.

La polpa splenica è irregolarmente alterata, il processo di sclerosi raggiunge in certi punti il suo massimo fino ad alterare completamente la normale fisonomia del tessuto. Il reticolo appare discontinuo con evidente proliferazione di fibre connettivali e con restringimento e scomparsa dei seni. I macrofagi diminuiti, in certi punti scomparsi del tutto, non si notano tracce di pigmento ematico. Le fibre a graticcio sono diminuite ed irregolari.

Le arterie penicillari hanno le pareti fortemente ispessite specie la media e l'avventizia.

I follicoli diminuiti di numero, ma di grandezza normale, non mostrano in genere alterazioni notevoli, solo in qualche punto il processo di sclerosi periferica li rimpicciolisce e li dissocia in quanto è la continuazione della sclerosi trabecolare; molti follicoli conservano il centro germinativo; l'arteria centrale si presenta normale.

I focolai necrobiotici costituenti il nodulo siderotico sono numerosissimi e di varia grandezza ma di aspetto pressochè uguale. Un alone emorragico circonda la parte centrale formata da numerosi fasci di fibre connettivali che si presentano rigonfie ed impregnate di sali di ferro, pigmento ferruginoso si trova anche tra fibre e cellule, nel centro spesso si nota una lacuna emorragica. Irregolarmente distribuite; ma particolarmente addensate tra media ed avventizia dei vasi trabecolari piuttosto dilatati e ricchi di sangue, si notano quelle formazioni di sostanza splendente giallo-verdastra qualunque sia la colorazione che si adopera (Mallory, Van Gieson, ematossilina-eosina, Byschowsky, vittoriolina Martinotti, Hortega, Galleg). Detta sostanza si presenta ora come cumuli di granuli di varia grandezza, ora come fibre segmentate, ora a clava, talvolta inglobata in qualcuna di quelle cellule gigantesche più o meno numerose contenute quasi sempre nel lume di un seno. At-

torno ai vasi, a seconda di come capita la sezione, la sostanza splendente si presenta ora con l'immagine di un anello, ora di un lungo filamento più o meno segmentato (vedi fig. 2, 3, 4). Nelle venule dentro il nodulo fatti di endoflebite e di trombosi che si osserva altresì in vasi di maggior calibro in altri punti fuori del nodulo.

Nelle pareti della vena splenica all'ilo, come in tutti i rami della porta, si osserva un ispessimento irregolare ma diffuso che interessa l'intima, la media e l'avventizia; in certi punti le fibre elastiche sono ridotte ed ialinizzate. C'è aumento ed ectasia dei vasa vasorum. Il tronco della porta è sostituito da tessuto connettivo fibroso compatto.

Discussione diagnostica.

I sintomi che ci guidarono alla diagnosi generica di splenomegalia tromboflebitica nel nostro caso resultavano evidenti e diretti, malgrado l'assenza dell'ascite, quando si consideri che si trattava di soggetto giovane (16 anni) con anamnesi familiare e personale completamente negativa per tutte le comuni malattie infettive; che mai si era allontanata dal paese nativo situato in località salubre; che aveva goduto sempre buona salute se si eccettua un lieve grado di anemia e frequenti epistassi; che la malattia si era palesata sei mesi prima con un'imponente ed improvvisa enterorragia (ematemesi con melena) in seguito alla quale venne constatato un tumore di milza; che il tumore splenico era mobile, spostabile, indolente, uniforme, liscio, di consistenza duro-elastica sul quale si ascoltava un rumore di soffio a testimoniare un ostacolo circolatorio a valle in sede di scarico venoso; che il sintoma cardinale era stata l'ematemesi con melena in assenza di alcun altro segno di ulcera gastro-duodenale; enterorragia ripetutasi dopo due mesi.

Infine la crisi di dolore nella regione anale espressione della stasi dei plessi emorroidarii alti senza emorragie; ma constatabile con la rettoscopia.

La febbre persistente per quanto modica ed irregolare accanto all'anemia semplice se ci poteva richiamare l'idea di un'infezione sul tipo tubercolare, malarico, leismania, linfogranuloma maligno, leucemia acuta, febbre maltese, endocardite lenta, di nessuna di queste affezioni aveva le caratteristiche nè gli esami ematologici, sierologici, batteriologici come i rilievi anamnestici e di decorso li rendevano probabili. I caratteri del tumore splenico, l'enterorragia e la febbre rendevano poco verosimile la diagnosi di cisti parassitarie, di tumori in genere, compreso l'endotelioma di Gaucher. La sifilide era facile scartarla e per l'anamnesi e per la R. del Wassermann ripetutamente negativa.

Per altro la febbre nella splenomegalia tromboflebitica suole seguire all'episodio emorragico (Frugoni); è descritta come febbre irregolare intermittente a tipo di febbricola e della sua patogenesi non si ha una sicura documentazione, malgrado si voglia mettere in rapporto alla propagazione del processo trombotico. Nel nostro caso una trombosi recente accanto all'antica trombosi del tronco della porta esisteva nella meseraica superiore; la febbre quindi era dovuta a questa o alle lesioni spleniche?

E. Signorelli. — *Splenogranulomatosi (siderotica o micotica) e splenomegalia tromboflebitica.*

tronco della porta

rami epatici

mesenteriche

Fig. 1.

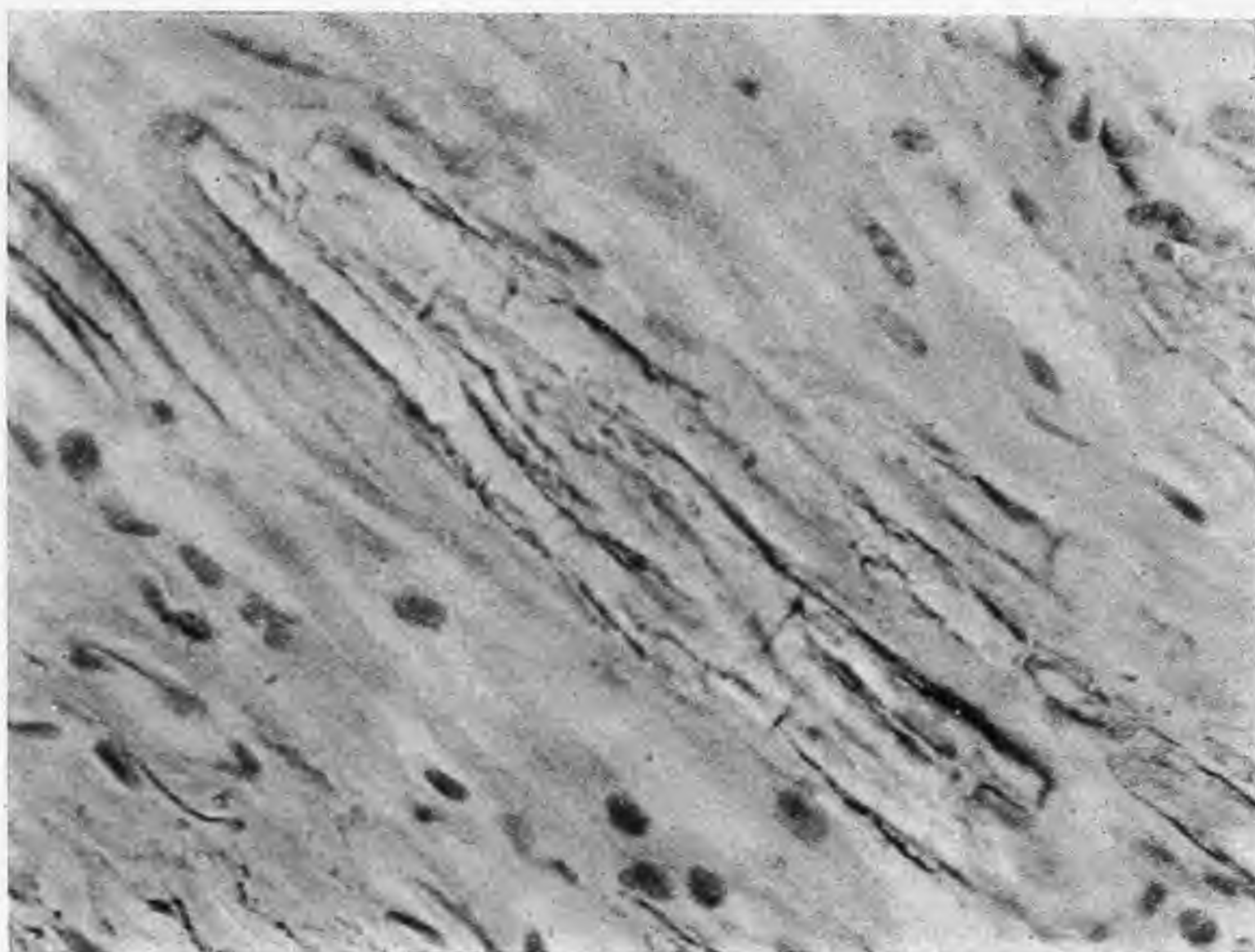



Fig. 2.

Fissazione in formalina. Color. Ematossilina. Eosina. × 800.

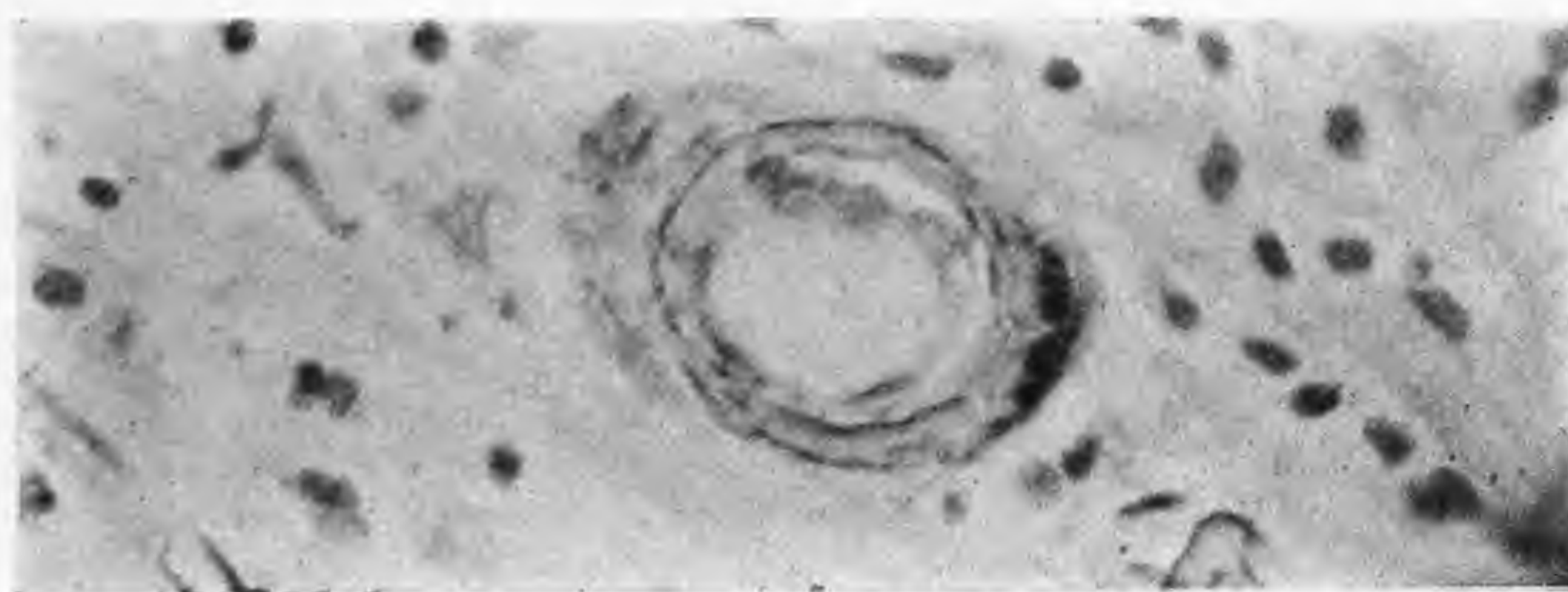



Fig. 3.

Fissazione in formalina. Color. Ematossilina. Eosina. × 500.

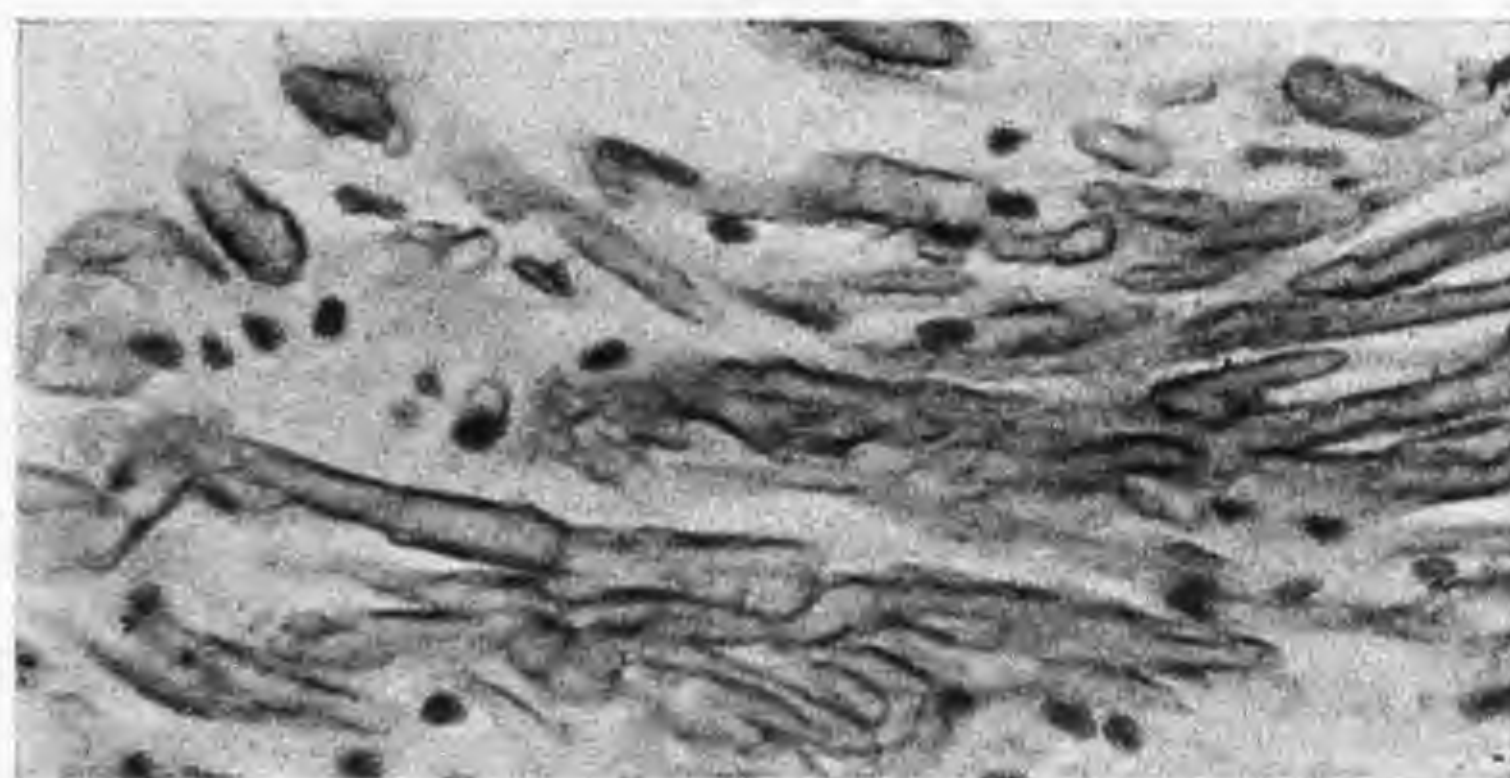



Fig. 4.

Fissazione in formalina. Color. Ematossilina. Eosina. × 500.

Microfotografie a colori senza ritocco eseguite con apparecchio Zeiss grande modello. — Tricromie Stab. Alfani e Venturi, Firenze

Comunque anche la febbre fu elemento prezioso per confermare la diagnosi di splenomegalia tromboflebitica, in quanto corrispondente a quanto si legge sull'argomento, sebbene non sia sintoma costante e necessario (D'Arbela). La febbre e l'ematemesi, che segnarono apparentemente l'inizio del male, erano stati altresì gli unici sintomi per la diagnosi differenziale col morbo del Banti primo stadio e con l'anemia splenica degli adulti nelle quali, per quanto si possa talvolta avere e febbre e ematemesi, mai con i caratteri di sintoma imponente e precoce, ed in assenza di segni di cirrosi epatica. L'anemia era con i caratteri dell'anemia semplice oligocromoemica, con leucopenia non accentuata e la formula leucocitaria dava in primo tempo più il quadro di una leucocitosi neutrofila relativa, che di una monocitosi linfocitaria come nel morbo del Banti.

L'assenza di ascite, il soffio artero-venoso in sede splenica e l'ematemesi ci fecero pensare ad una trombosi primitiva della splenica con partecipazione della mesenterica superiore, poichè è in base alla sintomatologia dovuta alla circolazione collaterale che si fonda la diagnosi di sede della lesione tromboflebitica. Il d'Arbela che ha raccolto nel suo lavoro tutta la casistica (circa 21 casi con reperto anatomico fino al 1926) avrebbe trovato che si devono distinguere nella sindrome di trombosi portale splenomegalica tre quadri nosologici diversi per la successione dei sintomi e per la prognosi.

1° La sindrome ad inizio splenotrombotico, nella quale tutta la sintomatologia si può ridurre ad una splenomegalia rilevante con leucopenia e all'autopsia si sono trovati trombi occludenti la vena splenica di vecchia data (casi di Dock e Warthin, Eppinger); se poi accanto alla splenomegalia c'è ematemesi ricorrente seguita da febbre facoltativa si riscontra occlusione della mesenterica superiore (casi di Eppinger, Delatour). Sono i casi nei quali la splenectomia dà i migliori resultati.

2° La sindrome inizialmente tronculare, nella quale alla sintomatologia precedente si aggiunge ascite con la comparsa o no di un circolo collaterale mediano e nei quali si trova sempre occlusione del tronco portale oltre che della lienale.

3° La sindrome ad inizio piletrombotico intraepatico o terminale caratterizzata da splenomegalia, circolo collaterale mediano, ascite facoltativa e che ricorda la sindrome del Baumgarten (trombosi delle sovraepatiche con pervietà della vena ombelicale) e corrisponde a trombosi delle radici portali al disopra della divisione a T con sviluppo delle vene paraombelicali, sufficienti a mantenere l'equilibrio circolatorio con l'ausilio probabile delle vene porte accessorie.

Ora l'avere riscontrato nella nostra osservazione all'autopsia una trombosi antica e totale del tronco della porta con assenza di ascite in tutto il decorso della malattia, mentre i sintomi clinici erano della sindrome del primo gruppo, cioè ad inizio splenotrombotico con partecipazione della meseraica, ci rende dubbiosi sul valore che si possa assegnare al prospettato schema e dal-

l'altra ci fa considerare la possibilità invero eccezionale, se non unica, di una occlusione portale completa (non canalizzata) in cui manca l'ascite sintoma conseguente (1). Pertanto bisogna ammettere un graduale e lento adattamento del circolo collaterale emorroidario ed esofageo attraverso il quale veniva deviato completamente il sangue delle radici portali verso la cava inferiore e superiore. Nè riesce facile spiegare come il fegato senza l'apporto del sangue portale abbia potuto per tanto tempo assolvere alle sue molteplici e complesse funzioni regolatrici del metabolismo. Anche qui bisogna ammettere che il sangue pur arrivando alla cellula epatica solo attraverso l'arteria, che si presenta ispessita e dilatata tanto nei suoi rami principali che lobulari, il fegato abbia potuto lo stesso compiere tutte le sue funzioni in quanto la paziente non presentò fino all'operazione alcun segno di insufficienza epatica; l'esame delle urine solo negli ultimi giorni dava presenza di urobilina in tracce, non c'era diminuzione dell'urea ed aumento dell'ammoniaca, non glicosuria alimentare e ripeto conservò fin in ultimo ottimo appetito con digestioni perfettamente normali.

All'autopsia infatti il fegato era di volume regolare senza vere lesioni cirrotico-degenerative, come se la trombosi portale l'avesse preservato da quelle alterazioni determinate dagli ipotetici veleni cirrogeni di origine splenica, che così spesso siamo soliti osservare nelle splenomegalie primitive sul tipo Bantiano (Morbo del Banti, malaria, sifilide). Trombosi portale che anche per cotesta ragione dobbiamo supporre di antica data.

Analogie e differenze tra splenomegalia tromboflebitica e splenomegalia siderotica.

L'unica diagnosi differenziale la quale si imponeva, prima di ammettere senz'altro la splenomegalia tromboflebitica primitiva, non secondaria a processi morbosi svolgentisi nelle regioni vicine, era con la cosidetta splenogra-

(1) La concezione patogenetica dell'ascite è ancora in gran parte meccanica. I testi di patologia parlano sempre di ascite per ostacolo cicatriziale nei capillari della porta: ascite da cirrosi epatica; o dei grossi rami intraepatici o del tronco portale: ascite da piletrombosi. Ma che l'elemento meccanico solo non basta a determinare l'ascite, trova una conferma negli scarsi resultati che si ottengono quando si pratica l'anastomosi chirurgica tra vena porta ed i suoi rami con la cava, se mai si hanno resultati di semplice riduzione, e quando si consideri come non sia raro il reperto di ascite imponente con cirrosi appena incipienti e viceversa ascite che manca o scarsa con cirrosi avanzate.

Secondo alcuni AA. l'ascite può mancare se non si hanno profonde alterazioni della cellula epatica; il Roger avrebbe dimostrato che gli autolizzati di fegato esercitano un potere inibitore sulla secrezione renale. Il Perroncito nei cani nei quali in primo tempo si deviava il circolo portale per inosculazione della porta nella vena cava, ha osservato imponente ascite solo quando in secondo tempo si legavano l'arteria epatica ed il coledoco. Quest'ultimo Autore ha potuto altresì dimostrare che provocando nei cani processi di lenta trombosi e lenta occlusione della vena porta non solo non si determinano versamenti peritoneali; ma nemmeno può affermare che contribuiscano a determinare le condizioni nelle quali tali versamenti si producono. L'insufficienza epatica è con ogni probabilità una condizione necessaria alla produzione del transudato peritoneale.

nulomatosi siderotica o micotica. Seguendo la descrizione dei casi del Gamna e poi quella del Weil, ai quali dobbiamo la più numerosa e bene documentata casistica, il nostro caso corrispondeva quasi esattamente a qualcuna delle loro osservazioni e nel quadro sintomatologico e nel decorso. Peraltro se si confrontano la descrizione sintetica delle splenomegalie tromboflebitiche fatte specialmente dall'Eppinger, Frugoni e D'Arbela e quelle del Gamna e del Weil per le splenomegalie cosidette siderotiche o micotiche, molti dei casi del primo gruppo in nulla differenziano dall'altro.

In ambedue le malattie, l'età, il sesso, il mestiere, hanno un valore relativo. L'inizio tanto nell'una quanto nell'altra è subdolo e la scena morbosa è aperta dalle enterorragie precedute spesso da epistassi, emorragie che possono però mancare anche nella tromboflebitica, malgrado in questa sia un sintoma quasi costante nelle fasi finali della malattia.

Il tumore di milza e l'anemia possono assumere lo stesso andamento clinico. Così il Frugoni fa rilevare come ad ogni ematemesi si nota spesso una deturgescenza della milza parimenti a quanto afferma in casi analoghi di splenogranulomatosi il Weil. L'ascite può esserci e può mancare, talvolta è transitoria, spesso con i caratteri transudativi. Anche la febbre quando c'è nello splenogranuloma suole seguire agli episodii emorragici ed assume sempre il tipo di febbricola intermittente, remittente, ondulante; così pure l'anemia anche qui a tipo oligocromoemico con leucopenia più o meno accentuata, e che può anche mancare. Casi con iperglobulia sono descritti nella splenogranulomatosi (Gamna e Weil) e nella tromboflebitica (Lommel, Ewald, D'Arbela).

Manca la successione morbosa splenopatia-epatopatia così nell'una come nell'altra; almeno nella maggioranza dei casi. Il decorso è cronico in entrambe, è a ricadute, hanno la stessa durata, la stessa prognosi e la terapia resulterebbe identica (splenectomia).

*
* *

Malgrado le evidenti analogie cliniche tra l'una e l'altra forma morbosa non resulta che in casi di splenomegalia tromboflebitica, come tali descritti, si abbia avuto il reperto anatomo-istologico della splenogranulomatosi siderotica o micotica, nè di quest'ultima il Gamna, il Weil ed altri AA. considerano la varietà tromboflebitica, sebbene come vedremo processi di trombosi parziale in qualche caso siano stati riscontrati (Gamna). La ragione sta sovratutto nella concezione patogenetica del tumore splenico nell'una e nell'altra malattia.

Nella splenomegalia tromboflebitica la maggioranza degli AA. ammettono, seguendo l'Eppinger, che fra tutti ha portato il più largo contributo di osservazioni anatomo-cliniche, che il tumore di milza sia secondario alla stasi venosa portale. Infatti la milza presenterebbe tutte le alterazioni conseguenti alla stasi cronica: indurimento fibroso con aumento dello stroma ed atrofia

della polpa e che in nulla differisce dalla milza delle cirrosi volgari del fegato. Unica differenza, secondo l'Eppinger, che nelle cirrosi il processo di connettivazione che colpisce il tessuto linfoide dei cordoni di Billroth è uniforme, mentre nella milza da stasi non è così diffuso. I follicoli possono presentarsi integri con presenza anche di centri germinativi. Spesso nel lume dei seni, che sono dilatati, si trovano delle cellule giganti che sarebbero dei mega-cariociti e così numerosi come in nessun altro tumore cronico di milza è dato di osservare (Eppinger).

Le arterie e le loro ramificazioni sarebbero normali mentre le pareti delle vene si presenterebbero ispessite.

Questa la descrizione del quadro istologico nelle sue linee generali; ma rappresentando il tumore di milza un fenomeno secondario e proporzionato al grado, all'estensione. alla durata, alla evoluzione lenta o rapida della trombosi, alla sede se splenica o tronco portale, anche il quadro anatomo-istologico può variare così che da qualcuno è stato descritto perfino un vero processo di fibroadenia diffuso alla polpa ed ai follicoli come nel morbo del Banti (Frugoni). Può e deve variare anche in rapporto alle cause etiologiche della trombosi che sono le più diverse e non sempre chiare nel loro meccanismo d'azione. Infatti si trovano descritti casi in cui come momenti etiologici figurano delle cause generali quali il tifo. la tubercolosi, la sifilide, le setticemie, l'alcoolismo, le scottature, i traumi, accanto a casi in cui figura una causa locale per propagazione di processo dal fegato. dal pancreas, dal peritoneo, dall'intestino, dalla milza. Per spiegare la trombosi nei casi in cui figurano nell'etiologia solo le cause generali si è stati costretti ad ammettere, in via ipotetica, una particolare disposizione dei vasi portali alla flebosclerosi (Borrmann) paragonabile all'ateroma aortico nella genesi.

La splenomegalia tromboflebitica resulterebbe quindi una sindrome anatomoclinica a confini molto ampii, per poter contenere tanto la casistica ad etiologica nota (trombosi da cause locali), quanto ed etiologia indeterminata o ignota e pertanto denominata anche splenomegalia tromboflebitica primitiva (Frugoni).

*
* *

Anche nella splenomegalia siderotica o micotica predominano le lesioni a carattere produttivo, variabili a seconda delle fasi del processo e quindi più o meno estese a tutti gli elementi dell'organo, cosicchè in certe zone l'aspetto della milza è così alterato da non potersi riconoscere (Weil). Le alterazioni principali sono della polpa, l'apparato linfatico follicolare vi partecipa in modo secondario e la trasformazione fibroadenica del reticolo appare, come in tante altre splenmegalie croniche, più l'effetto di un processo irritativo, cronico, generico, dipendente dalla natura del tessuto splenico, che dall'agente patogeno che lo produce (Gamna).

La vera nota caratteristica e differenziale sarebbe la presenza di quei focolai di necrobiosi a qualità speciali, detti noduli siderosici del Gamna, o

micotici del Nanta e Weil. Al taglio sulla superficie splenica si presentano come zone biancastre più o meno numerose, come noduli della grandezza di un acino di miglio ad un pisello, di colorito color tabacco, spesso circondati da un alone emorragico. Prediligono le zone parafollicolari. Istologicamente sarebbero del tipo dei granulomi per presenza di grosse cellule giganti non di natura megacariocitica, come nella milza da stasi cronica (Eppinger); ma istiocitaria (Gamna). La trama del nodulo sarebbe formata da tessuto polimorfo, dove si deposita un pigmento bruno leggermente ferruginoso. Cotesto tessuto tenderebbe alla sclerosi ialina con impregnazione di ferro, ed a seconda delle fasi in cui si trovano i noduli si potrebbe osservare come dal primo stadio granulomatoso si passi a quello di atrofia sclerotica e cioè frammentazione delle fibrille congiuntive in detrito. Alcune di coteste fibre frammentate si presentano splendenti e non colorabili e sarebbero per il Gamna delle fibre ialine, per il Nanta, Pinoy e Weil dei filamenti miceliali riconoscibili per la loro costituzione segmentaria e spesso con un rigonfiamento terminale (testa aspergillare), per il Langeron masse di sostanza colloidale fibrinosa e collagene, per il De Vecchi nè miceli nè fibre degenerate; ma sostanza amorfa di natura ancora indeterminata « sostanza vitrea ». Comunque sia la natura ed il significato di coteste formazioni intranodulari, è certo che spesso si riscontrano nella parete dei vasi e tutti gli autori concordano nell'ammettere che spetta importanza notevole a queste lesioni regressive delle fibre, o alla infestazione miceliale, nel determinare lesioni vascolari che hanno per conseguenza emorragie interstiziali nella polpa splenica e nelle trabecole e con queste sono forse in rapporto quelle lesioni endoflebitiche propagate lungo il circolo spleno-portale (Gamna). L'Oberling, il quale accetta la natura micotica del nodulo, pur non considerandola un'infezione specifica; ma secondaria e sovraggiunta in milze variamente alterate per disparate condizioni morbose, ammette che dato l'angiotropismo spiccato dei funghi e le estese lesioni delle fibre elastiche che ne risulta, sia verosimile che le lesioni vascolari, specialmente la dilatazione aneurismatica della vena splenica e la trombosi della vena porta, si possano in qualche raro caso produrre sotto l'influenza dell'infestazione micotica.

Ma le lesioni della splenica e della porta, a differenza della splenomegalia tromboflebitica, non resulterebbero così costanti ed estese anche in quei casi nei quali figurano nella sintomatologia enterorragie precoci e che possono precedere l'apparizione del tumore di milza (Gamna caso 1°). Per il Weil l'epistassi, le emorragie gengivali come le emorragie gastro-intestinali sarebbero espressione di una discrasia emogenica generale, per cui spesso nei suoi casi era positivo il sintoma del laccio, tuttavia aggiunge che l'emogenia non è sufficiente a spiegare tutte le emorragie, poichè le intestinali sono così frequenti che costituiscono uno dei caratteri essenziali della malattia. La splenectomia infatti non sempre li fa scomparire, per cui considera probabile l'esistenza di processi di endoflebite porto-radicolari. Ma nelle sue osserva-

zioni i vasi portali apparivano pervii malgrado talvolta abbia notato nella splenica, nelle meseraiche, o nella porta, degl'ispessimenti della parete dei vasi, come placche ipertrofizzanti della tunica interna. Il Weil non ammette l'ipotesi che l'endoflebite portale sia dovuta a veleni, o tossine, o germi trasportati dal sangue splenico. Coteste lesioni flebitiche segnerebbero un processo infiammatorio locale autonomo il cui studio deve essere ancora completato.

Il Gamna invece insiste, specialmente negli ultimi lavori sull'argomento, sulla frequenza con la quale si deve produrre nella splenogranulomatosi la trombosi parziale del distretto venoso spleno-portale. Egli l'ha riscontrato nel 2° dei suoi tre casi operato di splenectomia e venuto a morte dopo 2 mesi per peritonite purulenta acuta diffusa in seguito a procurato aborto, nel quale si aveva accanto ad una tromboflebite suppurativa dell'iliaca destra una trombosi totale antica della vena porta, che si estendeva dalla confluenza della vena splenica e meseraica superiore fino alla biforcazione della porta nei due grossi rami intraepatici. Però le masse connettivali dei trombi facenti corpo con l'intima avevano subito la trasformazione cavernosa e mantenevano una sufficiente canalizzazione che, assieme alla dilatazione delle vene porte accessorie, davano un sufficiente compenso all'ostacolo portale; per cui assenza di stasi e di ascite, ma proprio in questo caso non c'erano state enterorragie; mentre nel 1° caso, già ricordato, dove all'autopsia c'era una trombosi recente delle meseraiche, nella sintomatologia le enterorragie figuravano come sintomo lontano e precoce.

Per il Gamna resta ancora aperta la ricerca se i casi di splenogranulomatosi con emorragie intestinali non nascondano tutti fenomeni trombotici all'origine di qualche circolo venoso collaterale profondo, e si domanda se, sotto la sintomatologia della splenomegalia cosidetta tromboflebitica non si nasconda spesso una splenogranulomatosi, in quanto non crede che i limiti fra le due forme morbose siano definitivamente tracciate, sia nel senso clinico e quello che più importa anatomo-patologico.

Nel senso clinico perchè è probabile che una spleno o piletrombosi possa conseguire come complicanza di affezioni spleno-epatiche di differente natura, nel senso anatomico se si considera che alterazioni endoflebitiche delle vene trabecolari si osservano proprio dove più tipica è la lesione splenogranulomatosa.

CONCLUSIONI.

La nostra osservazione pertanto credo che sia la prima a dimostrare chiaramente, come possa esserci una perfetta analogia clinica ed anatomica tra le due forme morbose e come un legame etiologico e patogenetico debba esistere in diversi casi che sono stati pubblicati sotto la denominazione dell'una o dell'altra delle due malattie.

Infatti resulterebbe da una parte una trombosi portale primitiva nel senso clinico ed anatomico ed il termine primitivo sarebbe giustificato dall'assenza di tutte quelle cause non solo locali (milza esclusa); ma anche generali o indirette già ricordate, compresa la flebosclerosi momento predisponente alla trombosi e per la quale si ammette che concorrono tutti gli stessi momenti etiologici dell'ateroma e dell'arteriosclerosi (alcoolismo, sifilide, età avanzata), che non si conciliano data l'anamnesi e la giovanissima età della nostra paziente, nella quale la diffusa flebosclerosi si può spiegare come conseguenza della cronica ipertensione portale dopo l'occlusione del tronco.

Dall'altra parte scorrendo la casistica anatomo-clinica del Gamna e del Weil e di altri autori, poche volte è stato osservato un tumore di milza così ricco di noduli siderosici o micotici come nel nostro caso, in modo tale che si possa considerare come una splenogranulomatosi primitiva in quanto che il nodulo costituisce l'unica lesione alla quale si possa attribuire tutta l'evoluzione patologica del processo cronico di splenite. Oramai è pacifico come il nodulo pigmentario si possa riscontrare nei più svariati processi cronici della milza (Gamna, Oberling, De' Vecchi) ed essere quindi l'espressione di una condizione secondaria o sovraggiunta.

Ora cade opportuna la domanda: ma la trombosi portale ha preceduto la lesione nodulare splenica o è da questa dipendente?

Si tratta in altri termini di una splenomegalia tromboflebitica primitiva, o di ignota etiologia, in cui sul tumore splenico da stasi cronica si sia impiantata questa tanto discussa infezione che ha data la lesione nodulare pigmentaria come epifenomeno? Nessun fatto contrasta con questa prima interpretazione patogenetica. Le alterazioni istologiche della milza si possono interpetrare come la conseguenza di un processo combinato, stasi cronica più splenogranulomatosi. Come ho già detto la trasformazione fibroadenica della polpa ed in molto minor grado dei follicoli è oramai considerata come l'effetto di un processo cronico irritativo comune a molte splenomegalie croniche, milza da stasi cronica compresa. Se manca la dilatazione dei seni, bisogna considerare che la trombosi portale si presume di antica data con occlusione del lume portale graduale e lentissimo (assenza di ascite) e quindi è spiegabile come l'effetto: sclerosi delle pareti dei seni e restringimento, abbia potuto avere il sopravvento sulla causa: dilatazione da stasi. Ma ripugna come sempre in clinica ammettere due cause distinte e separate, di cui una ipotetica, concorrenti nel determinare un quadro morboso, quando la causa nota, splenogranulomatosi, resulta capace a spiegare tutta l'evoluzione dei sintomi e delle lesioni. Sarebbe come chiudersi in un assoluto negativismo sul significato del nodulo siderosico o micotico e togliere qualunque valore a quelle formazioni intra ed extra modulari che, comunque interpretate (sostanza ialina sui generis, ife e teste aspergillari), ledono così elettivamente le pareti dei seni e delle vene intraspleniche. Per cui nulla vieta ammettere che non possano dare una tromboflebite dei rami por-

tali e del tronco stesso per continuità o per contiguità. Nei casi di splenomegalia tromboflebitica del Cauchois, Dock e Warthin si trattava di milze malariche e l'inizio primo della trombosi appariva intrasplenico. Peraltro già il Banti ed il Bonne avevano fatto notare come sia frequente nei processi infiammatori della milza l'endoflebite della splenica ed eventualmente anche della porta; l'esame istologico del cordone fibroso esito del trombo portale, e delle pareti delle meseraiche non ci hanno fatto notare la presenza di cotesta sostanza splendente non colorabile dei noduli splenici, in quanto che allora avremmo avuto la prova provata della nostra ipotesi; ma anche nelle formazioni nodulari antiche della milza cotesta sostanza manca o tende a scomparire.

Per riguardo alla discussa questione sull'etiologia e sulla natura del nodulo pigmentario la nostra paziente presentava, per le ragioni esposte, le migliori condizioni per una ricerca metodica. Nell'ipotesi che si trattasse, come sostengono il Nanta-Pinoy e Weil, di una splenomegalia micotica, tre giorni prima della splenectomia venne prelevato alla paziente una certa quantità di sangue ed opportunamente conservato il siero. Su questo fu saggiata la deviazione del complemento usando come antigene sia l'estratto alcoolico della milza, prelevandone dei pezzi asetticamente appena dopo la splenectomia e scegliendo quei tratti dove più ricco appariva l'infarcimento dei noduli; sia usando culture vecchie (spessificate) di aspergilli *nidulans* e *glaucus* forniti dall'Istituto Micologico di Vienna e seguendo nella preparazione degli antigeni la tecnica indicata per la milza dal Gamna e per i funghi dal Weil.

Furono saggiati come controllo anche i sieri di sangue di una paziente di mielosi iperplastica totale con imponente splenomegalia, di un paziente di morbo del Banti in terzo stadio: cirrosi con ascite, e di un paziente luetico con epato e splenomegalia ed ittero acolurico.

Le prove furono tutte negative. Peraltro ricordo che Gamna avrebbe avuto deviazione positiva nel suo primo caso usando l'antigene di milza ed il Weil resultati incerti in 4 casi e non specifici, usando gli aspergilli.

Come ricerche culturali furono fatti innesti di succo splenico appena dopo la splenectomia in agar glucosato, in agar sangue, agar brodo e furono inoculati per via endovenosa ed intraperitoneale conigli e cavie.

In quasi la metà dei tubi di brodo ed agar sangue si sviluppò uno streptococco emolitico senza caratteri morfologici e culturali speciali, non patogeno per gli animali (cavie e conigli) malgrado iniettato a forti dosi nelle vene e nel peritoneo.

Anche il Nanta e Pinoy hanno isolato in qualcuna delle loro osservazioni dalla milza degli streptococchi, dei streptobacilli, degli spirilli che furono considerati in un primo tempo, prima di ammettere l'origine aspergillare, come partecipi nella patogenesi della splenomegalia, tanto che agissero successivamente o simultaneamente con altri germi ignoti, o con l'infezione micotica;

ma come il Nanta stesso fa notare, la presenza di un germe nella milza non giustifica di per sè il suo valore patogeno, essendo quest'ultima l'organo che ha funzione elettiva di filtro per i germi circolanti nell'organismo. I nostri tubi di agar glucosato alla Sabouraud rimasero sterili sino a due mesi dopo l'innesto anche quelli conservati in termostato. Gli animali inoculati con succo splenico non hanno presentato segni di malattia e sacrificati dopo tre mesi, il reperto dei visceri è stato normale.

Nessuna prova diretta quindi nel nostro caso sull'etiologia in generale e sull'etiologia micotica in particolare della splenomegalia e della trombosi, sia dalle prove sierologiche, culturali, che dalle inoculazioni sugli animali, come dallo studio istologico della milza, del trombo portale e del fegato. Non resta che l'immagine invero suggestiva per la natura miceliale di quella sostanza splendente non colorabile riscontrata nell'interno dei noduli pigmentari della milza, specialmente nelle pareti vasali. Ma se non sono micelii, e ripeto non è scopo di questo lavoro tentare di risolvere cotesta importantissima questione dal punto di vista istologico, non credo di poter condividere l'ipotesi del Gamna trattarsi di particolari fibre ialine in quanto nessuna prova diretta (proprietà tintoriali) o indiretta (criterio morfologico) l'avvalorano. Si tratta veramente, come pensa il Langeron, di masse di fibrina? Il prof. De Vecchi, al quale dobbiamo l'ultimo studio completo su questa precisa questione, considera che non si tratta nè di miceli, nè di fibre ialine; ma di sostanza amorfa di ignota origine che per non pregiudicarne il significato denomina sostanza vitrea.

In attesa di nuove ricerche conclusive al riguardo a noi ha interessato intanto dimostrare come dal punto di vista clinico (inizio, sintomi, decorso ed esito) ed anatomico, nel gruppo della splenomegalia primitive perfetta corrispondenza ci possa essere tra splenomegalia cosidetta tromboflebitica primitiva (Frugoni) e splenomegalia micotica (Nanta-Weil) o splenogranulomatosi siderotica (Gamna) isolata e primitiva.

In cotesti casi il termine primitiva servirebbe ad indicare l'ignota origine e la sede del processo patologico (1).

RIASSUNTO.

Riferendosi alle più recenti osservazioni sulla cosidetta splenomegalia micotica del Nanta, Pinoy e Weil ed a quelle sulla splenomegalia tromboflebitica (Frugoni) l'A. descrive un'osservazione nella quale si sommano le caratteristiche cliniche ed anatomiche delle due malattie. Pertanto riesce a dimostrare come verosimile l'unità anatomo-clinica di molti casi che vanno nella letteratura sotto denominazione distinta.

---

(1) Ringrazio vivamente il dott. Favilli dell'Istituto di Patologia Generale, per il cordiale aiuto prestatomi nella esecuzione delle microfotografie a colori.

Le ricerche culturali, sierologiche, sperimentali ed istologiche non mettono in evidenza nuovi elementi atti a chiarire l'etiologia del processo di splenite cronica con i caratteri della splenogranulomatosi del Gamna o della trombosi portale. Resultarono negative tutte le prove dirette ed indirette sulla natura micotica della presunta infezione splenica.

Consegnato alla Redazione il 1° Luglio 1928.

BIBLIOGRAFIA.

ANTONUCCI. *Archivio Italiano di Chirurgia*, vol. XVIII, 1927.
ASKANAZY u. SCHWEITZER. Schweiz. med. Woch., n. 33, 1927.
BONNE. Citato da EPPINGER.
BORRMANN. Arch. für Klin. med., 1897.
CAUCHOIS. *Splénomégalie chronique d'origine pylétrombosique*. Thèse de Paris, n. 422, 1908.
DE' VECCHI. Lo Sperimentale, fasc. 3-4, 1928.
D'ARBELA. Rivista di Clinica Medica, n. 11-12, pag. 415, 1926.
DOCK e WARTHIN. Americ. Journ. of the Med. Soc., 1904.
DELATOUR. Annales of Surgery, 1895.
EPPINGER. *Die Hepatolienalen Erkrankungen*. Ed. Springer, Berlin, pag. 385, 1920.
EWALD. Deutsch. Med. Woch., pag. 398, 1913.
FRUGONI. Arch. di Pat. e Clin. Med., vol. III, fasc. IV, 1924.
GAMNA. Haematologica, vol. IV, fasc. II, pag. 129, 1923; Ibid., vol. V, fasc. I, pag. 271, 1924; Le Sang, n. 6, pag. 610, 1926; Presse Médicale, n. 23, pag. 357, 1928.
LANGERON. Presse Médicale, n. 31, pag. 481, e n. 37, pag. 581, 1928.
NANTA, PINOY et GRUN. Soc. de Biol., 6 marzo 1926.
NANTA. Presse Médicale, n. 37, pag. 581, 1928.
OBERLING. Ibid., n. 1, pag. 2, 1928.
PEDRITIS. Ibid., n. 35, pag. 546, 1928.
PERRONCITO. Arch. Scienze Mediche, vol. I, 1927.
ROGER. Presse Médicale, 21 nov. 1926.
WEIL, CHEVALLIER, GRÉGOIRE, FLANDRIN. Le Sang, pag. 509, 1927.
WEIL. Presse Médicale, n. 37, pag. 581, 1928.

II.

Un caso di leucemia acuta con speciali caratteristiche ematologiche e cliniche.

Dott. ALFREDO PARLAVECCHIO, aiuto medico negli Ospedali di Roma.
Dott. CESARE ENRICO, assistente nel R. Istituto d'Igiene di Roma.

Prima di passare ad illustrare il caso clinico occorso alla nostra osservazione vogliamo richiamare alla memoria alcune questioni generali fondamentalmente importanti, le quali si ricollegano al caso stesso.

Saremo brevi e schematici il più possibile.

È noto come le leucemie acute presentino un quadro clinico dei più polimorfi; perciò, il più delle volte, la diagnosi non può esser fatta con la semplice osservazione del decorso della malattia, ma solo in seguito all'esame ematologico.

Infatti, basandosi soltanto sul decorso del processo morboso, spesso è avvenuto che detta affezione venisse scambiata con altre svariate malattie, quali: nefriti acute, tifo, osteomieliti, setticemie streptococciche e stafilococciche, ecc.

D'altro canto lo studio sistematico delle alterazioni sanguigne, eseguito in ogni malattia acuta, ha messo da poco tempo in evidenza alcune forme morbose nelle quali il quadro ematologico (ed a volte anche quello clinico) viene ad avere dei punti di contatto con quello di alcune forme di leucemia acuta, rendendo in questo modo assai più difficile la disamina delle varie diagnosi differenziali.

E non intendiamo con ciò alludere alle così dette *reazioni leucemoidi*, presenti in numerose malattie causate da germi noti (diplococchi, stafilococchi, ecc.) od ignoti, ma ad alcune affezioni la cui etiologia e patogenesi è ancora oscura.

Di esse ci occuperemo ampiamente nella discussione che segue la descrizione del caso da noi osservato.

È importante per ora ricordare che la leucemia acuta, secondo l'espressione di Aubertin, è « *une maladie du globule rouge autant que du globule blanc* » e quindi in essa, accanto alle alterazioni degli elementi bianchi del sangue, si riscontrano sovente anche delle alterazioni a carico degli elementi della serie rossa.

Aubertin considera quindi la leucemia acuta come una malattia *totius sanguinis*.

Questa concezione va perfettamente d'accordo con la dottrina unitaria sulla costituzione del tessuto emopoietico.

Secondo questa, infatti, detto tessuto è costituito da un tipo cellulare fondamentale (emocitoblasto od emoistioblasto), il quale normalmente, in seguito a fasi successive di differenziazione, dà origine a tutte le cellule del sangue.

Ferrata e la sua Scuola difendono questa dottrina con grande autorità e competenza; quindi, secondo questi AA., la patogenesi delle leucemie viene ad essere illustrata nel seguente modo:

A seconda della intensità e qualità dello stimolo infettivo, l'elemento indifferente (emocitoblasto) verrebbe a perdere totalmente o parzialmente il potere di differenziazione e quindi, nel primo caso, verrebbe a trovarsi nella condizione di non poter dare origine a nessun tipo di elementi bianchi (leucemia emocitoblastica), nel secondo, invece, darebbe origine, in modo esclusivo o prevalente, ad un solo tipo di essi (leucemia mieloide o linfatica o monocitica).

Questa capacità evolutiva residua può, a sua volta, essere più o meno limitata; può quindi far sì che gli elementi, appartenenti al tipo verso il quale tale capacità è ancora parzialmente conservata, possano arrestarsi ad una fase più o meno avanzata di maturazione.

In altre parole: immaginando, per esempio, che l'emocitoblasto possieda una certa capacità evolutiva verso il gruppo mieloide, essa capacità può esaurirsi ad una qualsiasi delle fasi di maturazione (mieloblasto, promielocito, mielocito, metamielocito) per le quali passa l'elemento indifferente (emocitoblasto) prima di diventare elemento maturo, cioè polinucleare.

Il concetto relativo al parallelismo esistente tra la gravità del decorso clinico della leucemia acuta e la gravità delle alterazioni ematologiche corrispondenti, viene illustrato da Ferrata (Vol. 2°, p. 283) nello schema che riportiamo qui appresso.

Forma acutissima o Emocitoblastica:	Forma acuta (Mielo o linfoblastica):	Forma subacuta od a tipo cellulare misto:
Decorso clinico: da 2 a 15 giorni.	Decorso clinico: da 2 settimane a due mesi.	Decorso clinico: oltre i 2 mesi.
Reperto ematico: Prevalenza assoluta di Emocitoblasti o Linfoidociti.	Reperto ematico: Prevalenza di mieloblasti o di linfoblasti.	Reperto ematico: Contemporanea presenza di tutte le forme immature mielocitarie o linfocitarie.

Accettando d'altra parte il concetto dell'unità anatomica costituente il tessuto emopoietico, si comprenderà facilmente come lo stimolo infettivo possa causare alterazioni più o meno gravi anche a carico della serie rossa, come già accennammo più avanti.

Infatti, accanto alle forme di leucemia acuta di natura mieloide o linfatica, vengono considerati dei casi i quali, per la coesistenza di alterazioni più o meno cospicue a carico della serie eritrocitaria, vengono chiamati *eritroleucemie*.

Rimandando, per maggiori particolari, ai trattati di ematologia, ricordiamo ancora l'esistenza di altri casi di leucemia acuta chiamati da Leube di *leucanemia*, nei quali le alterazioni della serie rossa si avvicinano a quelle proprie dell'anemia perniciosa (valore globulare superiore ad 1, presenza nel sangue circolante di megaloblasti, megalociti, ecc.).

Premesse queste brevi considerazioni, sufficienti per prospettare la complessità del quadro clinico ed ematologico delle leucemie acute, passiamo a descrivere il caso che forma oggetto del presente lavoro.

Individuo di 27 anni, G. S., ragioniere.
Nulla di notevole nella anamnesi familiare.
Da bambino fu affetto da morbillo, rosalia e pertosse; in seguito stette sempre bene fino a dodici anni fà, quando, durante il servizio militare, fu preso da fobie consistenti specialmente nella convinzione di non poter mantenere la stazione eretta. Esse durarono alcuni mesi, e guarirono soltanto dopo un trattamento psicoterapico. Si era nutrito sempre bene, non si era mai esposto a gravi fatiche, aveva alloggiato in località salubri ed in case igieniche.
Non si era mai contagiato di malattie veneree, nè di sifilide.
Soltanto nel 1925 aveva dimorato, per parecchi mesi, compresa la stagione estiva, nel territorio di Maccarese, zona dell'Agro Romano infestata da malaria.
Però non vi contrasse l'infezione, ed in ripetuti esami di sangue, allora praticatigli, non fu mai riscontrata la presenza del parassita.
Due o tre mesi prima dell'attuale malattia cominciò ad avvertire, dopo i pasti, senso di pesantezza all'epigastrio, qualche eruttazione, sonnolenza, meteorismo.
Non ricorse all'opera del medico; ma si limitò a bere dell'acqua di Vichy.
Il 28 maggio 1927, dopo qualche giorno di malessere, fu colto da febbre che raggiunse i 38° e che si accompagnò a mal di gola.
Nei giorni seguenti la febbre si mantenne bassa; al mattino raggiunse un massimo di 37°,3, e la sera non oltrepassò i 37°,8.
Il 29 maggio fu visitato da uno di noi (Dr. Parlavecchio), che già dal 1925 lo conosceva, per aver dimorato insieme nel territorio di Maccarese.
Le condizioni generali erano buone; si trattava infatti di un soggetto con sviluppo scheletrico regolare, con muscoli bene sviluppati e con discreto pannicolo adiposo.
L'infermo appariva piuttosto pallido; non si dette però gran peso a questo sintomo, giacchè il paziente affermava di essere stato sempre di quel colorito.
Il polso era ritmico, a pressione discreta, un po' frequente.
Il faringe era arrossato, le tonsille modicamente ingrossate ed arrossate, non ricoperte da essudati.
Vi era una lieve stomatite catarrale, che si pensò fosse dovuta alla gengivite cronica ed all'estesa carie dentaria, che da tempo affliggeva il paziente. (È da notare che lo stesso fenomeno si riscontrava in tutti i membri della famiglia).
La lingua era umida impaniata.
Nulla a carico dell'apparato linfoghiandolare.
Negativo l'esame del torace e del cuore.
L'addome era meteorico, trattabile, indolente.
Il fegato nei limiti normali; la milza in alto raggiungeva l'ottava costola sulla linea ascellare media, in basso non era palpabile.
Le urine normali, l'alvo stitico.
Venne prescritto un colluttorio di clorato di potassio, un grammo di urotropina al giorno ed un'alimentazione leggera.
In 6ª giornata scomparve la stomatite e le tonsille tornarono normali; la lingua però si mantenne sempre impaniata, l'addome ancora meteorico; persistevano l'anoressia e la febbre, con un polso poco frequente, ritmico, ma dicroto.
Gli stessi disturbi continuarono fino al 15° giorno di malattia; verso tale epoca l'appetito cominciò a migliorare, la lingua si deterse, ma persistettero immutati la febbre ed il meteorismo.
Venne prelevato il sangue per la sierodiagnosi di Widal ed inviato ad uno dei gabinetti di ricerche cliniche della Città.

L'agglutinazione diede risultato positivo per il paratifo B., alla diluizione di 1:100.

Per quanto non si fosse mai notata nè eruzione di roseola, nè tumere di milza, pure il quadro clinico poteva accordarsi col responso sierologico; si persistette quindi nella cura fin da principio istituita.

In 19ª giornata di malattia il paziente accusò nuovamente mal di gola. All'esame obbiettivo la tonsilla destra si presentava tumefatta ed arrossata, mentre nella regione sottomascellare dello stesso lato si palpava qualche ghiandola un po' ingrossata e dolente.

La febbre, pur mantenendosi al mattino intorno ai 37°,4, raggiunse nelle ore serali i 38°,2.

In 23ª giornata la tonsilla destra ridivenne normale e scomparvero le ghiandole sottomascellari; persistettero però la febbre ed il meteorismo.

I limiti della milza e del fegato si mantennero sempre invariati; urine normali.

In 29ª giornata il malato accusò dolore al quadrante superiore destro dell'addome; all'esame diretto si constatò vivo dolore alla pressione in corrispondenza del punto cistico con lieve grado di difesa muscolare.

Contemporaneamente la febbre raggiunse, preceduta da brivido, i 38°,4 serali, mentre al mattino non discese al disotto dei 37°,7.

Il polso era sempre dicroto, ritmico, la frequenza di esso oscillava fra 78 ed 86 pulsazioni; il cuore si manteneva sempre nei limiti normali, per quanto si ascoltasse un breve soffio sistolico alla punta.

Sempre negativo l'esame dei polmoni; la milza raggiungeva la 6ª costola sull'ascellare media; in basso non si palpava; il fegato era nei limiti normali.

La lingua umida, impaniata, era lievemente arrossata ai margini ed alla punta.

Vennero praticate, per 5 giorni consecutivi, delle iniezioni endovenose di urotropina Schering, alla dose quotidiana di due grammi.

Dopo la terza iniezione scomparvero i dolori all'addome, mentre la febbre, che era talora accompagnata da qualche brivido, non subì alcuna modificazione.

In 32ª giornata, durante la notte, si presentò una lieve emorragia gengivale spontanea. D'altra parte era già stato notato che le iniezioni endovenose, praticate con la tecnica corretta, lasciavano delle vaste ecchimosi in corrispondenza delle regioni anteriori del gomito.

Il paziente, insistentemente interpellato, riferì di non essere mai andato incontro ad emorragie, ma di aver notato che qualche volta, trovandosi a caccia, il rinculo del fucile prodotto dall'esplosione dell'arma, gli lasciava delle ecchimosi alla spalla.

In 35ª giornata, mentre l'emorragia gengivale era scomparsa rapidamente, si notarono in corrispondenza dell'epigastrio, del petto, del ginocchio e della mano sinistra alcune petecchie (8 o 10 in tutto), la cui grandezza variava da quella di una lenticchia a quella di un centesimo.

Vennero praticate per via intramuscolare delle iniezioni giornaliere di isocalcio, ma anche queste determinarono, nel punto d'inoculazione, delle vaste ecchimosi.

Per quanto il pallore si fosse accentuato e la febbre persistesse sempre con i medesimi caratteri, pur tuttavia lo stato generale si manteneva sempre discreto e il malato non accusava nessun disturbo degno di nota.

Nelle urine comparvero tracce di albumina; negative si mostrarono le reazioni per l'urobilina e i pigmenti biliari, nulla di notevole si riscontrò all'esame del sedimento.

Fu deciso un consulto ed il consulente, per quanto meravigliato del decorso clinico, confermò l'ipotesi diagnostica di febbre tifoidea.

Per suo consiglio venne praticata un'emocultura, che rimase sterile; contemporaneamente vennero ripetute, presso l'Istituto d'Igiene, le sierodiagnosi, a diluizioni progressive da uno a quattrocento, per tifo, paratifi, e melitense.

Esse furono tutte negative, per quanto fossero stati adoperati 4 stipiti differenti di paratifo B.

In 37ª giornata la temperatura continuò ad elevarsi raggiungendo i 38° al mattino e andando fino a 38°,7 la sera.

Il 6 luglio (38ª giornata) venne prelevato uno striscio di sangue colorato con May-Grunwald e Giemsa.

Essendosi riscontrati numerosissimi elementi immaturi della serie bianca e rossa, ed assenza quasi completa degli elementi maturi della serie bianca, si pensò trattarsi di una leucemia acuta.

Gli elementi bianchi immaturi erano in special modo rappresentati da:

1) Grossi elementi tondeggianti, della grandezza di circa 14 μ, i quali presentavano un grosso nucleo (circa 12 μ) di forma irregolarmente rotonda, circondato da uno scarso alone di protoplasma basofilo, sprovvisto di granulazioni; il limite tra nucleo e citoplasma non era ben netto in tutto il contorno.

Le anse cromatiche costituivano un reticolo esile nel quale era netta la distinzione tra la porzione cromatica e l'acromatica; il nucleo conteneva da due a tre nucleoli (emocitoblasti).

2) Discreto numero di grossi elementi con caratteri nucleari analoghi ai precedenti, anch'essi provvisti di nucleoli; nel loro protoplasma basofilo erano presenti però finissime granulazioni azzurrofile (mieloblasti proneutrofili).

3) Elementi meno numerosi, con le seguenti caratteristiche; grosse cellule con nucleo grande provvisto di nucleoli (da uno a quattro), cromatina nucleare costituita da filamenti piuttosto spessi separati gli uni dagli altri da spazi chiari; protoplasma basofilo scarso e privo di granulazioni (linfoblasto).

Dei tre tipi descritti sopra, era il primo (emocitoblasto) che predominava su gli altri.

Nella serie rossa si notavano alcuni eritroblasti basofili e policromatofili; presenza di qualche emazia basofila, di megalociti, di numerosissimi anisociti e poichilociti.

Ma la caratteristica più importante era data dalla presenza di innumerevoli bastoncini, di varia lunghezza (da 2 a 4 μ) e di varia forma, posti nel protoplasma, di quasi tutti gli elementi immaturi della serie bianca che sopra abbiamo descritti, sia in corrispondenza del nucleo, sia alla periferia di esso.

Essi erano talora più sottili, talora più spessi; a volte dritti, a volte invece più o meno ricurvi, sempre però a contorni ben netti e colorati intensamente in rosso rubino; apparivano liberi o contenuti in vacuoli di forma rotonda, a contorni netti, di grandezza variabile, talora delimitati, lungo il loro margine interno, da un sottile alone di colore rosso.

La forma ben definita di questi vacuoli li faceva differenziare dalle formazioni vacuolari degenerative che si riscontravano in taluni altri elementi immaturi.

In alcuni leucociti (come si vede nella fig. 3 e nell'elemento posto nel quadrante superiore destro della tavola a colori) il vacuolo occupava il centro del nucleo e conteneva uno dei detti bastoncini.

Un'attenta osservazione a forte ingrandimento non potè però eliminare il dubbio se il bastoncino, piuttosto che nell'interno del nucleo, si trovasse in quel tratto di protoplasma ad esso soprastante.

Osservando però la fig. 1 (corrispondente all'elemento posto nella parte più alta del quadrante superiore destro della tavola a colori) la prima ipotesi sembra la più attendibile, inquantochè in detto elemento sembrerebbe che il vacuolo prendesse origine da una rarefazione della cromatina nucleare.

Talvolta, invece dei sottili bastoncini, alcuni elementi bianchi immaturi presentavano, nel protoplasma, dei corpiccioli di forma irregolarmente rotonda, di grandezza varia, anch'essi colorati in rosso rubino, più frequentemente liberi che contenuti in vacuoli.

In tutti gli strisci praticati, e colorati col metodo di May-Grunwald e Giemsa e con quello di Romanowski, tanto i bastoncini che i corpiccioli assumevano sempre una colorazione assai più intensa e brillante di quella assunta dal nucleo. Particolarità questa che, per difficoltà di tecnica, non ci

è riuscito di mettere in evidenza nella tavola colorata annessa al presente lavoro.

Questa constatazione dimostrerebbe che i bastoncini ed i corpiccioli in parola presentavano un'elettività tintoriale assai più spiccata di quella posseduta dalla cromatina nucleare.

Che sia così è dimostrato da questo fatto; in alcuni preparati, nei quali il tempo di colorazione era stato insufficiente, mentre il nucleo dei leucociti non era ben distinguibile, i bastoncini ed i corpiccioli invece assumevano quella medesima colorazione intensa e brillante che si riscontrava negli elementi ematici perfettamente colorati. Per la tonalità della tinta, per la rifrangenza, e spesso anche per la forma, alcuni bastoncini potevano essere paragonati benissimo a dei bacilli di Koch, colorati col noto metodo della fucsina fenica.

Per ultimare la descrizione di questi elementi (dei quali possono dare un'idea le microfotografie e la tavola colorata annesse), diremo che qualche volta ci avvenne di trovare in un medesimo elemento o due vacuoli contenenti ciascuno un bastoncino, od un vacuolo provvisto di due bastoncini o di un bastoncino e di uno o più corpiccioli.

La conta percentuale, eseguita su 500 elementi, dette le seguenti cifre: Emocitoblasti 64 %; Mieloblasti proneutrofili 20,5 %; Linfoblasti 10 %; Linfociti 3 %; Monociti 1,5 %; Cellule di Rieder 1 %.

Eritoblasti basofili 1,50 %, eritoblasti ortocromatici 0,50 %.

In 39ª giornata di malattia per la terza volta la tonsilla destra si tumefece ed arrossò, mentre sulla superficie di essa si notavano delle piccole emorragie puntiformi; contemporaneamente le ghiandole settomascellari dello stesso lato si presentavano modicamente ingrossate e dolenti.

Sempre negativo l'esame obbiettivo degli organi interni; la febbre raggiungeva i 39 gradi.

In 41ª giornata il malato accusò dolenzia in corrispondenza dell'angolo sinistro della mandibola; all'esame diretto si notava il periostio infiltrato e dolente, con edema gengivale e della metà sinistra del viso; il pilastro palatino anteriore di sinistra si presentava anch'esso infiltrato ed arrossato.

Vennero ancora ripetute, presso l'Istituto d'Igiene, l'emocultura e le sierodiagnosi, sempre con esito negativo.

In coincidenza con la periostite della branca orizzontale della mandibola la febbre si elevò ancora, raggiungendo i 38°,6 al mattino e i 39°,5 la sera.

Venne prescritto un colluttorio al permanganato di potassio e delle applicazioni locali calde.

Nei giorni successivi il dolore, l'edema del viso e del pilastro andarono attenuandosi, ma sul bordo gengivale sinistro, in corrispondenza dell'angolo mandibolare, apparve una zona necrotica del diametro di circa due centimetri.

Sempre in 41ª giornata di malattia (9 luglio) vennero prelevati per la seconda volta degli strisci e colorati coi metodi di May-Grunwald e Giemsa e di Romanowski.

All'esame dei preparati si notò la prevalenza di grossi emocitoblasti; mentre i mielo- ed i linfoblasti erano meno numerosi.

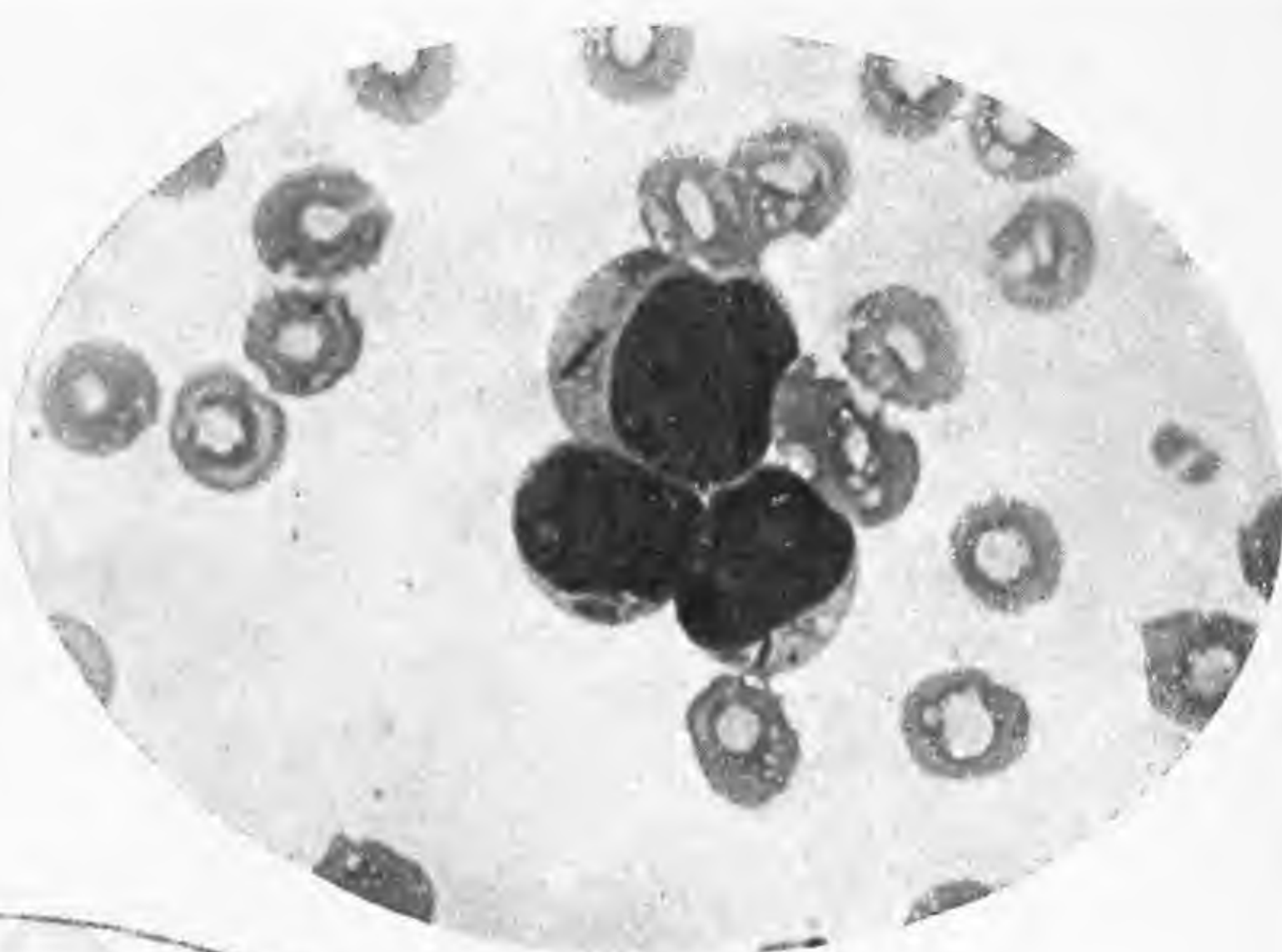
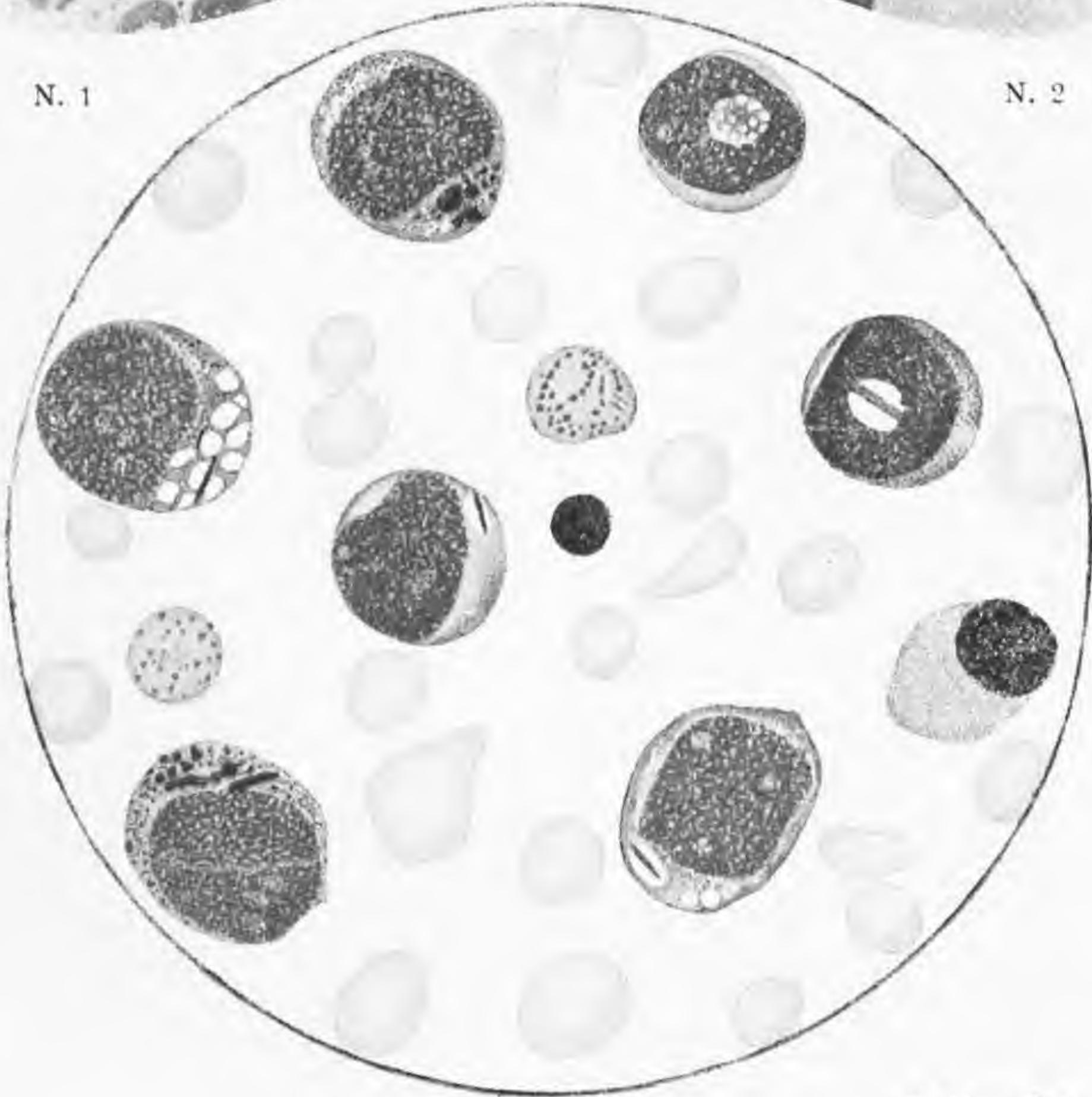
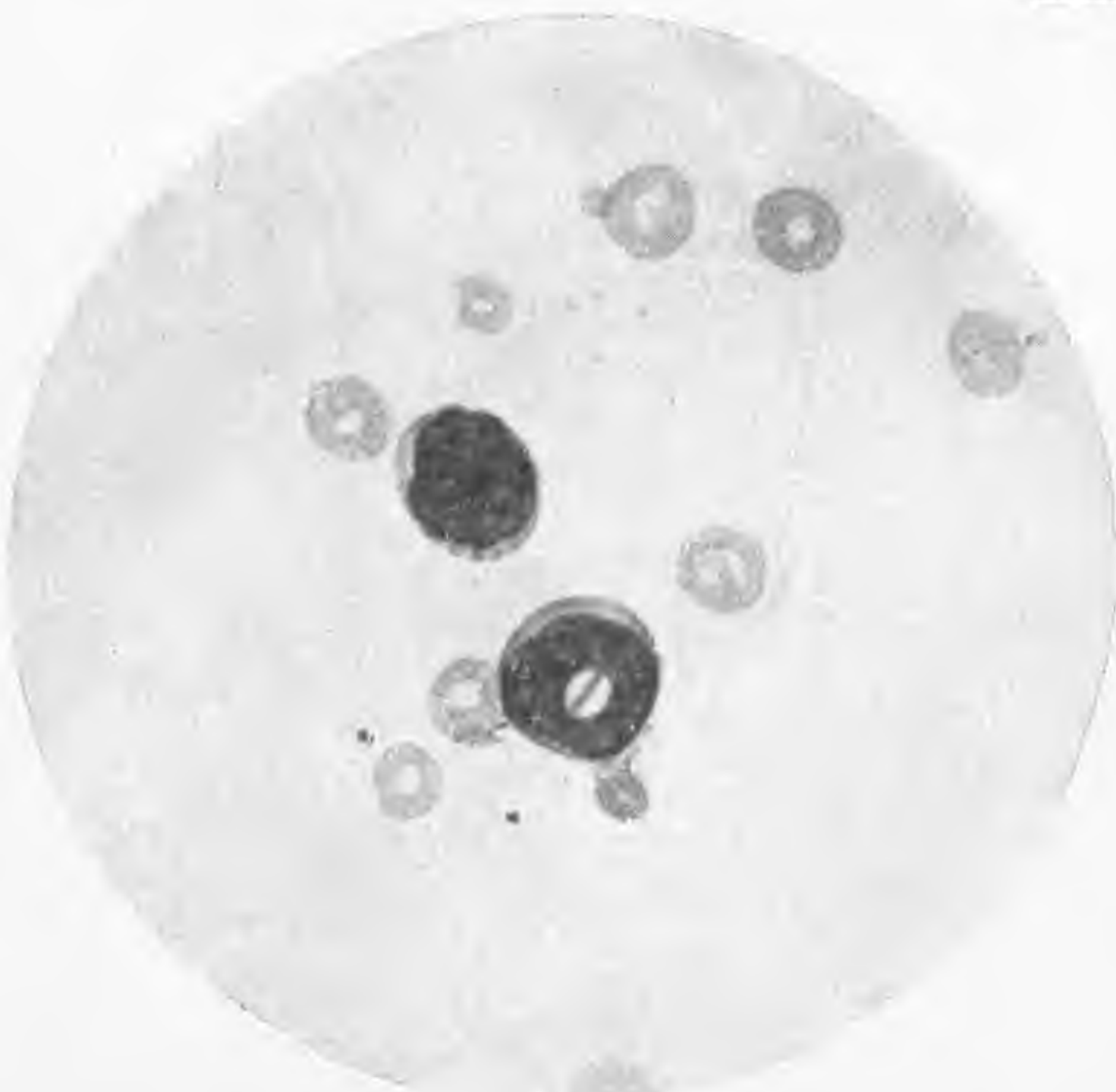
Le forme a bastoncino ed i corpiccioli erano assai diminuiti ed occupavano esclusivamente il protoplasma degli emocitoblasti.

Uno dei detti elementi presentava un bastoncino abbastanza lungo, dritto, a contorni netti disposto verticalmente secondo l'asse maggiore del leucocito e posto in modo tale da coprire in parte il nucleo e in parte il protoplasma.

Ai due estremi del bastoncino erano presenti due corpiccioli rotondi, colorati intensamente in rosso; sia il bastoncino che i blocchetti non erano contenuti in vacuoli.

Un altro emocitoblasto presentava nel protoplasma quattro blocchetti in tutto simili ai due descritti precedentemente, ma uniti tra loro come i grani di una corona da rosario.

Lo stesso elemento all'altro estremo del citoplasma conteneva un vacuolo provvisto di un bastoncino piuttosto piccolo.

N. 1

N. 2

G. Monti dis.

N. 3

Qualche altro elemento presentava, alla periferia del protoplasma, da uno a quattro corpiccioli simili ai precedenti ed addossati l'uno all'altro.

Nel protoplasma di un emocitoblasto si notava un bastoncino che sembrava fosse costituito da una serie di granuli sovrapposti; l'estremo superiore del bastoncino era sormontato da una grossa sfera colorata in rosso chiaro.

In un altro emocitoblasto si poteva osservare un vacuolo posto al margine del protoplasma e contenente due piccoli punticini colorati intensamente in rosso.

Negli strisci prelevati nel giorno suddetto anche gli elementi immaturi della serie rossa erano meno numerosi; intensa era però l'anisocitosi e la poichilocitosi e si notava anche qualche cellula di Rieder.

La conta percentuale dava: emocitoblasti 70 %; mieloblasti proneutrofili 16,5 %; linfoblasti 9 %; linfociti 1 %; monociti 2,5 %; cellule di Rieder 1 %; eritroblasti basofili 0,50%.

Nello stesso giorno alla conta dei globuli si avevano le seguenti cifre: emazie 2.600.000, leucociti 54.000, emoglobina (Sahli) 50 %.

Valore globulare 0.90.

Il 14 luglio, (47ª giornata di malattia) lo stato generale del paziente si manteneva sempre buono, malgrado la febbre persistesse elevata.

Questo fatto determinò una certa meraviglia nel consulente, che aveva già osservato i preparati di sangue, e che in quello stesso giorno rivide per la seconda volta l'ammalato.

La metà sinistra del viso era sempre lievemente tumefatta, il periostio della branca orizzontale della mandibola dello stesso lato era ancora ispessito, ma indolente spontaneamente ed alla pressione.

In corrispondenza del pilastro anteriore di sinistra non si notava più edema, ma solo un lieve arrossamento.

Malgrado la persistenza della zona di necrosi gengivale, le ghiandole sottomascellari di sinistra non erano ingrossate come nei giorni precedenti.

Il resto dell'esame obbiettivo dava: brevi rumori di sfregamento alla base del torace sinistro: cuore non ingrandito, con presenza di breve tumore di soffio in primo tempo alla punta.

Il fegato e la milza erano sempre nei limiti sopra indicati.

Le emorragie erano scomparse: non vi erano dolori ossei spontanei e provocati; l'esame dell'apparato linfoghiandolare era negativo.

L'esame dell'urina rivelava la presenza di tracce di albumina con assenza di urobilina, di pigmenti biliari e di elementi renali.

Nei giorni precedenti, in seguito all'applicazione della borsa di ghiaccio sull'addome, era comparsa sulla cute di esso una eruzione roseolica diffusa, costituita da grossi elementi, in qualche punto confluenti e che scomparivano alla pressione.

Tolta la borsa di ghiaccio l'eruzione andò assumendo, nei giorni seguenti, un colorito rameico, e poi scomparve per non presentarsi più.

La cura istituita in questo periodo di malattia comprendeva delle iniezioni intramuscolari di isocalcio, dello sciroppo di Hémostyl, un grammo di diuroformina al giorno.

Il malato si nutriva abbastanza bene, con cibi leggeri, ma sostanziosi.

Il 15 luglio (48ª giornata di malattia) la febbre accennò a decrescere, difatti al mattino raggiungeva i 38°, invece dei 38°,5 e la sera anzichè elevarsi fino a 39°,5 non andò al di là dei 38°,7.

Il polso non superava frattanto le 100 pulsazioni, era ritmico ed a pressione discreta.

Nello stesso giorno venne praticato un terzo esame ematologico completo; globuli rossi 2.750.000; globuli bianchi 33.300; emoglobina 50 (Sahli); V. G. 0,90.

Gli strisci di sangue, colorati coi metodi anzidetti, davano prevalenza degli emocitoblasti (61%) e relativa abbondanza di mieloblasti (18%).

Gli altri elementi della serie bianca erano così rappresentati: prolinfociti 5%, linfoblasti 7%, linfociti 5,50%, monociti 3%, polinucleati basofili 0,50%.

Gli eritroblasti basofili erano il 4%, ed il 4% erano anche gli ortocromatici; persisteva l'anisocitosi e la poichilocitosi.

Abbondavano i bastoncini ed i corpiccioli, liberi o contenuti in vacuoli.

Numerosissime emazie apparivano vacuolizzate, altre presentavano numerosi punticini rossi disposti a catena o lontani tra loro, circondati da un piccolo alone chiaro, a contorni indistinti.

In altre emazie, più o meno grandi, si notava un blocco centrale di sostanza granulo-filamentosa disposta in fine reticolo, nonchè numerosi anellini, il cui contorno era colorato in rosso (Corpi di Cabot e di Jolly).

Allo scopo di tentare la proteinoterapia aspecifica, dopo prelevato il sangue occorrente per l'esame ematologico, venne praticata un'iniezione intramuscolare di cc. 2½ di latte (Galattobatterioproteinico dell'Istituto Terapeutico Romano).

Nella giornata si ebbe febbre che raggiunse il massimo di 39°,1.

Il 18 luglio venne eseguito un altro esame ematologico; i globuli rossi erano 2.070.000. i leucociti 54.500, l'emoglobina 51 (Sahli), V. G. 1,02.

All'esame dei preparati colorati si notava una relativa abbondanza di eritroblasti di varia grandezza (eritroblasti basofili 6%, ortocromatici 1%) e numerosissime emazie basofile.

Riguardo alla serie bianca erano sempre presenti numerosi elementi immaturi, piuttosto piccoli, prevalentemente del tipo emocitoblastico e mieloblastico.

Però in complesso esisteva un maggior numero di elementi meno immaturi, sia del tipo mieloide che linfoide.

Infatti alla conta percentuale si aveva: emocitoblasti 53%, mieloblasti 22%, linfoblasti 5%, promielociti neutrofili 1,5%, mielociti basofili 0,5%, polinucleati neutrofili 0,5%, polinucleati basofili 0,5%, eosinofili 1%, prolinfociti 7%, linfociti 6%, monociti 2,5%, istiociti 0,5%.

Abbondavano i bastoncini, sottili, a contorni netti, contenuti prevalentemente negli elementi mieloidi immaturi; alcuni di essi erano in vacuoli, altri liberi, parecchi raggiungevano la lunghezza di circa 5 μ.

Il 19 luglio (52° di malattia) la febbre seguitò a decrescere e fino al 24 dello stesso mese non oltrepassò i 37°,6 al mattino; nè i 38°,5 la sera.

Lo stato generale si manteneva sufficientemente buono, malgrado il malato fosse assai pallido; l'esame obbiettivo dava i medesimi reperti.

Il 18 luglio, dopo il prelevamento del sangue di cui abbiamo riferito sopra i risultati, venne praticata una seconda iniezione intramuscolare di 5 cc. di Galattobatterioproteinico.

Si ebbe modica reazione febbrile (39°) e nessun disturbo dello stato generale.

Intanto la zona di necrosi gengivale non si era maggiormente estesa, anzi andava detergendosi, mentre il periostio rimaneva sempre ispessito, per quanto indolente.

L'appetito era discreto, i fatti emorragici non si erano ripresentati, il polso era buono e di media frequenza (100).

Il 24 luglio (57° di malattia) all'esame ematologico si aveva: Emazie 2.400.000, leucociti 21.000, emoglobina 48, V. G. 1,00.

L'esame degli strisci colorati dimostrava un maggior numero di elementi bianchi meno immaturi, per quanto fossero ancora discretamente abbondanti gli emocitoblasti ed i mieloblasti.

Ecco la formula: Emocitoblasti 44%, mieloblasti 20,5%, linfoblasti 7%, promielociti neutrofili 4%, mielociti neutrofili 3%, mielociti basofili 2%, polinucleati basofili 1%, polinucleati eosinofili 1%, prolinfociti 8%, linfociti 7%, monociti 2,5%.

Gli eritroblasti basofili rappresentavano il 6%, gli ortocromatici il 2,5%; abbondavano le emazie basofile e vi era spiccata anisocitosi e poichilocitosi.

I bastoncini ed i vacuoli erano meno numerosi; alcuni di questi ultimi erano vuoti.

Il 29 luglio (62° di malattia) il malato, il quale era sempre nelle stesse condizioni, notò scolo di liquido sieroso, chiaro, dal naso.

Quasi contemporaneamente comparvero dolori lombari, bruciori durante la minzione e due piccole petecchie, grandi come una lenticchia, poste sulla cute dell'addome e sulla gamba destra.

La febre riprese ad elevarsi, raggiungendo 38°,1 al mattino e 38°,5 la sera.

La mattina del 30 luglio venne praticata una terza iniezione di 5 cc. di Galattobatterioproteinico; si ebbe reazione febbrile fino a 39°,2.

Intanto le petecchie, per quanto piccole e localizzate quasi esclusivamente all'addome, andavano diventando più numerose.

Persisteva la secrezione sierosa del naso; il paziente accusava cefalea e dolori sacrali.

La zona di necrosi gengivale era del tutto detersa, e non vi era più stomatite.

Il fegato e la milza sempre di grandezza invariata; l'apparato linfoghiandolare non presentava nulla di notevole.

Fino al 5 agosto (69° di malattia) non si dovette rilevare alcun fatto nuovo, eccettuata la comparsa di qualche altra petecchia, piccola, situata al dorso delle mani ed alla regione anteriore del collo, ed un lieve grado di dolenzia alla pressione sui femori.

La febbre qualche sera aveva raggiunto i 39°,2, ma poi era ridiscesa e fino al 9 agosto non era andata al di là dei 38° al mattino e 38°,5 la sera.

In questi giorni il paziente fu visitato ripetutamente da diversi consulenti, che controllarono anche il reperto ematologico.

Esso il 4 agosto era dato da: Emazie 2.360.000, leucociti 29.500, emoglobina 48, V. G. 1,01.

Formula leucocitaria: Emocitoblasti 45%, mieloblasti 20%, linfoblasti 10%, promielociti neutrofili 4%, mielociti neutrofili 2%, mielociti basofili 1,5%, polinucleati basofili 1%, polinucleati eosinofili 3%, prolinfociti 6%, linfociti 6%, monociti 0,5%, istiociti 1%.

A carico della serie rossa si notava il 2,5% di proeritroblasti, il 7,5% di eritroblasti basofili e l'1 % di eritroblasti ortocromatici; erano presenti abbondantissime emazie con punteggiatura basofila e molte emazie basofile, nonchè parecchi megalociti.

Alcuni globuli rossi presentavano uno o due bastoncelli molto sottili ed assai più corti di quelli contenuti negli elementi della serie bianca; tali bastoncini erano di colorito rosso rubino, dritti o piegati a virgola, posti prevalentemente all'orlo della cellula che li ospitava.

I bastoncini contenuti nelle cellule bianche erano in discreta quantità, ma quasi tutti sprovvisti di vacuoli.

Dal 9 al 17 agosto le condizioni del malato non subirono alcun cambiamento degno di nota, scomparve anzi lo scolo sieroso del naso.

A cominciare da detto giorno la febbre andò però elevandosi gradatamente fino a raggiungere i 39°,5 al mattino e i 40°,2 la sera.

L'esame obbiettivo non dava alcun reperto nuovo; il paziente era sempre notevolmente pallido ed accusava degli annebbiamenti di vista transitori.

Sulle gengive si notavano dei nodicini biancastri grandi quanto la testa di uno spillo, situati vicino al bordo alveolare, negli spazi interdentari; essi non erano sanguinanti, nè dolenti.

Il 16 agosto furono iniziate delle iniezioni intramuscolari, giornaliere, di Solarson Bayer, giacchè il malato, di carattere pusillanime, preoccupato dalla febbre e dal prolungarsi della malattia, si era rifiutato di farsi praticare delle altre iniezioni di latte.

Per lo stesso motivo non fu mai possibile eseguire più frequentemente degli esami di sangue, e tanto meno altre ricerche.

Fino al 20 agosto non vi fu alcuna apprezzabile modificazione dello stato obbiettivo: il sensorio era integro, l'appetito discreto, comparsa di qualche rara petecchia, assai piccola, sul dorso delle mani, mentre erano scomparse quelle sull'addome.

Nel giorno anzidetto venne praticato ancora un esame ematologico. Le emazie erano 1.900.000, i leucociti 21.000, l'emoglobina 48, V. G. 1,02; l'esame

dello striscio colorato rivelava un piccolo aumento dei mieloblasti (29%) e degli emocitoblasti (52%).

Gli altri elementi bianchi erano presenti nella seguente percentuale:

Promielociti neutrofili 3%, mielociti neutrofili 2%, linfociti 5%, monociti 2%, istiociti 1%, prolinfociti 4%, linfoblasti 2%.

A carico della serie rossa si notava, invece, un aumento degli eritroblasti basofili (20%) ed ortocromatici (2%), dei proeritroblasti (6%) e la comparsa di rari megaloblasti (1%).

L'anisocitosi e la poichilocitosi erano più spiccate, ed erano presenti numerose emazie basofile.

Il 21 agosto (84° di malattia) si ebbe un repentino e rapido aggravamento; si iniziò uno stato tifoso vero e proprio con sensorio obnubilato, lingua secca, gengive fuliginose, polso piccolo e frequente (140-160) ma ritmico, respiro anch'esso frequente e superficiale.

Il malato era assai pallido. Al dorso delle mani, alla regione antero esterna della gamba sinistra ed alle palpebre comparvero numerose petecchie grandi quasi come una lenticchia. Venne sospesa ogni cura precedente; fu somministrato del cloruro di calcio per bocca e furono praticate delle iniezioni di canfora, le quali provocarono la comparsa precoce (dopo cinque minuti) di ecchimosi assai estese.

La febbre in questo periodo, e fino alla morte, si mantenne sempre alta e continua, oscillando fra 39°,7 e 40°,5.

A carico del fegato, della milza, delle ghiandole e degli organi interni non si notavano modificazioni apprezzabili.

L'indomani le condizioni erano sempre gravi tanto da dover ricorrere anche all'uso di digitali. L'esame dell'urina dava: densità 1013, reazione acida, aspetto leggermente torbido, albumina 0,10‰, assenza di urobilina, di pigmenti biliari, di zucchero, ecc. Cloruri 4‰, urea 29‰, acido urico 0,46‰.

Nel sedimento presenza di numerosi cilindri ialino granulosi, qualche emazia, scarsi leucociti e cellule pavimentose.

Il 23 agosto le condizioni perduravano sempre gravi; un esame di sangue, praticato in quel giorno, dava i seguenti risultati: emocitoblasti 43%, mieloblasti 32%, promielociti neutrofili 2%, mielociti neutrofili 2,5%, basofili 1%, linfoblasti 3%, linfociti 7,5%, monociti 4%, polinucleati eosinofili 2%, istiociti 2%, cellule di Rieder 1%.

A carico della serie rossa: proeritroblasti 11%, eritroblasti basofili 17%, ortocromatici 2%, megaloblasti 1%; numerosi megalociti, qualche emazia basofila, nessuna di esse con punteggiatura basofila.

Nello stesso preparato vennero notate alcune cellule di Rieder; una di esse era talmente voluminosa da misurare circa 25 μ; il nucleo, che era bilobato, aveva una grandezza di circa 18 μ.

Nel preparato erano presenti dei grossi monociti (da 14 a 16 μ), qualcuno con scarse granulazioni azzurrofile.

Un megalocito raggiungeva la grandezza di 16 μ; gli emocitoblasti e i prolinfociti erano anch'essi voluminosi (da 12 a 20 μ).

Il nucleo era sempre più grande del citoplasma (rapporto da 5 a 1).

Per quanto non eccessivamente numerosi, pure si notavano parecchi bastoncini piuttosto sottili, contenuti in vacuoli occupanti il protoplasma degli elementi bianchi meno maturi.

I corpiccioli erano poco abbondanti e disposti in genere alla periferia del citoplasma, l'uno di seguito all'altro, a corona di rosario.

In un mieloblasto si osservava un vacuolo contenente due sottili bastoncini disposti parallelamente l'uno all'altro; in un emocitoblasto, invece, alla periferia del protoplasma, vi era un vacuolo contenente due punticini colorati in rosso vivo, distanti l'uno dall'altro in modo da ricordare l'aspetto che assumono i granuli nei bacilli della difterite, colorati col metodo di Neisser.

Nella notte del 23 agosto il malato entrò in coma profondo ed il mattino del 24, in 87ª giornata di malattia, si spense.

La famiglia non permise che venisse praticata l'autopsia.

Riassumiamo per sommi capi la storia clinica sopra riportata:

Si tratta di un individuo giovane, robusto, senza precedenti familiari e personali degni di nota, nel quale insorge una malattia acuta febbrile che, con varie alternative, si protrae per 87 giorni e termina con la morte.

1) La malattia si inizia con un'angina catarrale (o leggera stomatite); l'angina, nel corso della malattia, si ripresenta ancora due volte (in 20ª e 41ª giornata), sempre coi medesimi caratteri, e scompare ogni volta rapidamente, assumendo nel quadro clinico il valore di un episodio.

2) La febbre, a tipo continuo remittente, subisce elevazioni più o meno notevoli, corrispondenti alle varie complicazioni descritte; frattanto il quadro generale della malattia ed il suo decorso hanno le caratteristiche comuni alle malattie acute da infezioni, presentando, per alcuni aspetti, una certa somiglianza col gruppo delle infezioni tifo-paratifiche.

Tale analogia è maggiormente evidente per il fatto che in 30ª giornata sono comparsi dei sintomi da ascriversi ad un processo infiammatorio della cistifellea.

3) I fenomeni emorragici insorgono relativamente tardi (in 36ª giornata) e diminuiscono o aumentano a seconda del miglioramento o peggioramento della malattia.

4) In 41ª giornata si presentano delle alterazioni a carico delle mucose della bocca e delle ossa mascellari (stomatite, necrosi gengivale, periostite).

5) Il quadro ematologico osservato è quello caratteristico delle leucemie acute; negli elementi bianchi immaturi si notano però delle curiose formazioni (bastoncini, vacuoli, ecc.), le quali rappresentano un reperto osservato finora da pochissimi AA.

Esaminiamo singolarmente il valore di ciascuno dei sintomi accennati, mettendoli in relazione con l'intero quadro morboso osservato e con la diagnosi da noi avanzata in principio.

Angina — In un primo tempo avevamo diagnosticato nel nostro paziente una infezione paratifica.

La presenza dell'angina e delle ulcerazioni necrotiche a carico della bocca potevano benissimo accordarsi con tale diagnosi, giacchè sappiamo come spesse volte le malattie del gruppo tifo-paratifo iniziano con fenomeni di tumefazione e arrossamento delle tonsille o del faringe (Griesinger, Liebermeister, Wagner, Strümpell, Campani e Bergolli).

Queste alterazioni in alcuni casi assumono tale gravità di aversi perfino emorragie gengivali ed ulcerazioni necrotiche della mucosa boccale (Schottmüller) e delle ossa mascellari (Hess).

Si tratterebbe in questi casi di una particolare azione tossica dei bacilli specifici, penetrati probabilmente per le tonsille (Lebedinsky, Tellier, ecc.), congiunta ad una predisposizione congenita od acquisita del malato.

In un secondo tempo, poichè l'esame del sangue rivelò l'esistenza di alterazioni leucemiche, si pose in discussione se si trattasse di una reazione leucemica pura e semplice o di una vera e propria leucemia.

A favore di quest'ultima ipotesi, oltre alla gravità delle alterazioni ematologiche qualitative e quantitative, deponevano le lesioni del cavo orale.

Rimanevano però da prendere in considerazione alcune forme di angina da poco descritte, le quali non solo sogliono determinare alterazioni ematologiche gravi, somiglianti a quelle della leucemia, ma anche fenomeni morbosi che sono ugualmente frequenti in quest'ultima affezione.

Alludiamo all'angina monocitica ed a quella agranulocitica, descritte da Schultz.

L'angina monocitica, della quale sono stati descritti una trentina di casi, presenta:

1) Angina necrotica o pseudomembranosa, la quale si accompagna sempre ad ingrossamento dei gangli linfatici regionali e talvolta anche a quello delle altre stazioni.

2) Tumefazione del fegato e della milza, con assenza di ittero, di anemia, di emorragie, di ulcerazioni.

3) Febbre elevata; decorso protratto ma non grave; esito in guarigione.

4) Monocitosi che va dal 27 all'83% (gli altri elementi sono rappresentati da linfociti e da polinucleari); i leucociti possono essere di numero normale od anche notevolmente aumentati.

La patogenesi è oscura; le ricerche di laboratorio negative o contraditorie.

Da quanto precede appare evidente come detta affezione, tanto dal lato ematologico che da quello clinico, non presentasse grande somiglianza col caso da noi osservato; è inutile quindi soffermarsi ancora a discutere la diagnosi differenziale.

Maggiore analogia con il nostro caso poteva avere invece l'angina agranulocitica, della quale sono stati finora descritti una cinquantina circa di casi.

Essa colpisce di preferenza le donne; ha decorso acuto ed il più delle volte, nel periodo di circa due settimane, porta a morte il malato.

La febbre in genere è alta, a tipo continuo od intermittente; la milza, il fegato ed i gangli non presentano alterazioni.

Vi può essere diatesi emorragica; spesso si hanno ittero e disturbi gastrointestinali.

La malattia è caratterizzata da ulcerazioni necrotiche delle tonsille e talvolta della bocca, della vagina e della cute.

Si può osservare anemia, senza che possa mettersi in evidenza una reazione eritrocitica.

Nel sangue e nel midollo si ha generalmente diminuzione dei leucociti (fino a 300 per millimetro cubo), talvolta aumento (fino a 17.000, Zadek).

L'esame della formola leucocitaria dimostra una notevolissima diminuzione dei granulociti, i quali oscillano intorno al 2% e possono talvolta anche scomparire: prevalgono invece gli elementi linfoidi maturi od immaturi (linfoblasti e prolinfociti) che raggiungono perfino il 90%.

Si nota la presenza di qualche monocito; il numero delle piastrine è normale.

In un suo caso Naegeli ha descritto anche la presenza di cellule di Rieder; Gamna in un altro caso ha notato la presenza di rarissimi emocitoblasti e di metamielociti.

Nei casi venuti a guarigione si assiste ad un progressivo ritorno al normale della formula leucocitaria.

Queste alterazioni ematologiche, con presenza di elementi linfatici immaturi ed anche di elementi indifferenti, avvicinano questa malattia alle leucemie linfatiche acute.

Gamna infatti ammette che dal lato clinico ed ematologico la diagnosi differenziale tra le forme di agranulocitosi e le leucemie linfatiche acute spesso non è facile.

Anzi ritiene, al pari di Leendertz, che tra queste due affezioni esistono solo delle differenze quantitative, tanto dal lato ematologico che dal lato clinico.

Schoeffer cita un caso di leucemia acuta ed uno di anemia aplastica i quali erano stati scambiati con l'agranulocitosi.

Roch e Mozer citano un caso di linfomatosi midollare acuta che avevano confusa con l'agranulocitosi.

Finora però le due affezioni (agranulocitosi e leucemie linfatiche acute) conservano la loro autonomia in quanto le alterazioni anatomo-patologiche sono in esse differenti; non è quindi possibile, allo stato attuale delle nostre conoscenze, raggrupparle in un unico capitolo.

Nel caso da noi osservato, nonostante la notevole riduzione dei granulociti e la presenza di elementi linfatici immaturi (linfoblasti e prolinfociti) e nonostante il quadro clinico, per molti aspetti simile a quello descritto nei casi di agranulocitosi, noi, pur in assenza dei dati dell'autopsia, abbiamo mantenuta la diagnosi di leucemia acuta per l'esistenza, nel nostro caso, delle seguenti note differenziali:

1) Presenza di reazione eritrocitaria.

2) Presenza nel sangue circolante di numerosi emocitoblasti, di elementi mieloidi immaturi (mieloblasti, mielociti, ecc.) e di istiociti.

3) Numero dei leucociti superiore a quello osservato in tutti i casi di agranulocitosi finora descritti. (Notiamo per incidenza che in quest'ultima affezione, secondo Gamna, l'aumento del numero dei leucociti, al di là della media normale, comporta una prognosi favorevole, mentre nelle leucemie acute non si può dire ugualmente).

Febbre — Nel caso da noi osservato la febbre era a tipo continuo remittente, con esacerbazioni in rapporto alla comparsa di complicazioni. Tenendo conto dell'andamento della temperatura, della sintomatologia obbiettiva, del sopraggiungere di una colecistite acuta in 30ª giornata, e del risultato della sierodiagnosi positiva per il paratifo B., con ragione si pensò, prima di ricorrere all'esame morfologico del sangue, che si trattasse di una infezione del gruppo tifo-paratifo.

La febbre infatti non poteva darci alcun indirizzo preciso per la diagnosi di leucemia, giacchè sappiamo che in questa affezione essa si comporta in

un modo irregolare (continua, remittente, intermittente), oscillando da pochi decimi fino a 39°40°, ed essendo, in rari casi, anche assente.

Fenomeni emorragici — Nel nostro malato i segni di una diatesi emorragica non furono mai imponenti ed insorsero relativamente tardi (36ª giornata), rimanendo localizzati alla cute ed alle mucose del cavo oro-faringeo.

Le emorragie scomparvero e ricomparvero, regredirono o progredirono sempre parallelamente alle alternative di miglioramento o di peggioramento della malattia e del quadro ematologico.

La presenza di queste emorragie poteva benissimo confermare la diagnosi d'infezione tifosa.

Sappiamo infatti che sono stati varie volte descritti casi d'infezioni tifo-paratifiche con presenza di emorragie cutanee; così G. Di Gennaro, Londe, Pezzi, Trousseau, Liebermeister, Griesinger, ecc. hanno descritto alcuni casi di porpora emorragica come complicazione del tifo addominale.

Schottmüller cita numerosi casi di tifo i quali erano accompagnati da emorragie cutanee e mucose (*tifo emorragico*) e da un vero stato anemico, a volte anche grave.

L'errato orientamento diagnostico era, d'altra parte, sostenuto anche dal responso sierologico positivo per il paratifo B.

Si potrebbe obbiettare che esso fu in seguito negativo, ma sappiamo che la reazione agglutinante può mancare anche in casi di tifo e paratifi accertati con l'emocultura.

Pezzi, in 18 casi di paratifo B. con emocultura positiva, potè constatare:

1) che la sierodiagnosi fu positiva soltanto in 7, raggiungendo come titolo più alto 1:500;

2) che in tre casi il siero del malato agglutinò il proprio bacillo, ma non i ceppi di laboratorio;

3) che in sei casi il siero del malato non solo non agglutinava i ceppi di laboratorio, ma si comportava negativamente anche rispetto al bacillo specifico isolato con l'emocultura.

Sicchè l'A., a proposito della siero-diagnosi del paratifo B., dice che essa: « *dà spesso risultati incerti, nulli o contradittori, forse per l'esistenza di razze svariate con reazioni umorali distinte, particolari* ».

D'altra parte è opportuno ricordare che anche il siero di parecchi individui normali può agglutinare il bacillo del paratifo B. fino al titolo di 1:100 (Calmette).

L'esame ematologico però risolse da solo e definitivamente ogni nostro dubbio diagnostico, permettendoci di mettere in rapporto l'intero quadro morboso osservato con una leucemia acuta.

Alterazioni ematologiche — In base agli esami ematologici riassunti nel prospetto che segue, dobbiamo occuparci della classifica del caso osservato.

A questo proposito è necessario considerare due fatti importanti:

1) La prevalenza di elementi indifferenti (emocitoblasti) contemporanei alla presenza di numerosi elementi immaturi della serie mieloide (mieloblasti, mielociti, metamielociti) e della serie eritrocitica (megaloblasti, eritoblasti).

2) La presenza di un certo numero di elementi immaturi della serie linfatica (linfoblasti, prolinfociti).

In base al reperto di cui al N. 1, il caso osservato rientrerebbe nel gruppo delle mielosi acute eritroleucemiche, e più specialmente (per l'esistenza di caratteri analoghi a quelli riscontrati nelle anemie a tipo pernicioso) nel sottogruppo noto col nome di *leucanemia* (Leube).

Esaminando invece le alterazioni ematologiche prese nel loro insieme (cioè quelle riassunte ai Nn. 1 e 2) il caso rientrerebbe nel gruppo delle *leucemie miste*, gruppo che, mentre è ammesso da alcuni AA., è negato da Ferrata.

Infatti mentre Clerc, Eschbach, Baur, Hirschfeld, Citron, Herz, Logefeil, ecc., per leucemie miste intendono quelle nelle quali si riscontrano contemporaneamente in circolo elementi immaturi appartenenti a più di un gruppo leucocitario, Ferrata, invece, intende con questo nome soltanto quelle forme, mieloidi o linfoidi, nelle quali si riscontrano in circolo gli elementi di un sol gruppo, in tutte le fasi di maturazione.

Secondo questo A. i casi di leucemia mista finora descritti sarebbero perciò dovuti ad un errore fondamentale: allo scambio, cioè, dei mieloblasti (i quali hanno aspetto linfoide) con i linfoblasti.

Effettivamente è assai difficile il differenziare fra loro questi due elementi, giacchè nessun criterio morfologico, e neppure le stesse reazioni biologiche ed istochimiche (Foà, Sapegno, ecc.), sono sufficienti allo scopo.

Ma se questa difficoltà esiste per differenziare i mieloblasti dai linfoblasti, essa non è sufficiente, nel caso nostro, ad escludere il concetto dell'esistenza di una forma di leucemia mista, in quanto che nel nostro paziente, oltre ai linfoblasti, erano presenti anche i prolinfociti, i quali non possono essere confusi con nessun altro elemento.

Volendo spiegarci il meccanismo con il quale si determinano le leucemie miste, noi possiamo prospettare due ipotesi, a seconda che accettiamo, a proposito della genesi degli elementi sanguigni, la dottrina unitaria o quella dualista.

La prima, sostenuta strenuamente da Ferrata, ammette, come già dicemmo, che l'emocitoblasto, presente in tutti i tessuti ematopoietici, può dare origine, in condizioni normali, tanto agli elementi della serie bianca (divisi nei tre gruppi: mieloide, linfoide e monocitico), quanto a quelli della serie rossa.

Nelle leucemie esso, per azione dello stimolo infettivo, perderebbe la capacità di dare origine o agli elementi della serie mieloide (causando così le leucemie linfatiche) od a quelli della serie linfoide (determinando in questo caso le leucemie mieloidi).

Noi riteniamo che per poter spiegare con questa teoria la patogenesi delle leucemie miste (ammesse, come abbiamo visto, da vari AA.) bisogna tener conto di due importanti fattori: elemento infettivo e terreno costituzionale.

Il primo (noto od ignoto), non tendendo ad alcuna finalità utile, è provvisto di un'azione disordinata, ad intensità varia.

Il secondo, differendo da individuo a individuo, può determinare, per un medesimo processo infettivo, reazioni differenti.

Potremmo perciò supporre che in determinati casi l'emocitoblasto, sollecitato da uno o da entrambi i fattori suddetti, può dare origine contemporaneamente, se pure in differenti proporzioni ed in diverso stadio di maturazione, ad elementi rossi immaturi e ad elementi bianchi, anch'essi immaturi, ma appartenenti a più di un gruppo leucocitario.

Volendo invece spiegare i casi di leucemia mista mediante la dottrina dualista (secondo la quale gli elementi linfocitari si originano esclusivamente nelle ghiandole linfatiche e nella milza, ed i granulociti ed i monociti esclusivamente nel midollo osseo) bisognerebbe pensare che determinati stimoli tossici od infettivi, pur esercitando un'azione elettiva o prevalente a carico di una delle sezioni deputate alla formazione delle cellule sanguigne (come nelle forme pure di leucemia mieloide o linfatica), possono a volte, per le innumerevoli correlazioni funzionali che esistono tra i vari organi e sistemi organici, stimolare a distanza anche l'altra sezione.

Questa ipotesi, d'altronde, non esclude la compartecipazione del fattore costituzionale.

Riportandoci ai dati della nostra osservazione non sapremmo con quale di queste due ipotesi spiegare il quadro ematologico, anche perchè ci mancano i dati dell'autopsia.

Ad ogni modo ci basta l'avere enunciate le ipotesi suddette in quanto esse trovano, tra l'altro, appoggio nei seguenti fatti:

Casi di leucemia nei quali sono state contemporaneamente osservate alterazioni linfatiche e mieloidi (Clerc); casi di leucemia linfatica con contemporanea anemia perniciosa (Esbach, Baur); casi di leucemia con alterazioni mieloidi nella milza e nei gangli e linfoidi nel midollo (Hirschfeld); casi di proliferazioni mieloidi e linfoidi nei vari organi con presenza, nel sangue circolante, di cellule indifferenti e di promielociti, mielociti, prolinfociti e linfociti (Herz e Logefeil).

Prospetto degli esami ematologici:

Data	Emocitoblasti	istiociti	SERIE BIANCA												S. ROSSA				Emazie	Leucociti	Emoglob. (Sahli)	Valore globulare	Note
			Mielobl. proneutr.	Linfoblasti	Promieloc. neutr.	Mielociti neutr.	Mielociti bas.	Polinucl. neutr.	Polinucleati bas.	Polinucleati eos.	Prolinfociti	Linfociti	Monociti	Cellule di Rieder	Megaloblasti bas.	Proeritroblasti	Eritroblasti bas.	Eritr. ortocrom.					
6-7	64	—	20.5	10	—	—	—	—	—	—	—	3	1.5	1	—	—	1.5	0.5	—	—	—	—	Angina (3ª).
9-7	70	—	16.5	9	—	—	—	—	—	—	—	1	2.5	1	—	—	0.5	—	2.600.000	54.000	50	0.90	Periostite mascellare.
15-7	61	—	18	7	—	—	—	—	0.5	—	5	5.5	3	—	—	—	4	4	2.750.000	33.300	50	0.90	Iniezione 2½ c.c. latte.
18-7	53	0.5	22	5	1.5	—	0.5	0.5	0.5	1	7	6	2.5	—	—	—	6	1	2.070.000	54.500	51	1.02	Iniezione 5 c.c. latte.
24-7	44	—	20.5	7	4	3	2	—	1	1	8	7	2.5	—	—	—	6	2.5	2.400.000	21.000	48	1.00	Iniezione 5 c.c. latte.
4-8	45	1	20	10	4	2	1.5	—	1	3	6	6	0.5	—	—	2.5	7.5	1	2.360.000	29.500	48	1.01	—
20-8	52	1	29	2	3	2	—	—	—	—	4	5	2	—	1	6	20	2	1.900.000	21.000	48	1.02	Stato tifoso.
23-8	43	2	32	3	2	2.5	1	—	—	2	—	7.5	4	1	1	11	17	2	—	—	—	—	Periodo terminale.

A proposito delle formazioni da noi osservate nell'interno dei leucociti immaturi, dobbiamo ricordare che esse furono già descritte nel 1906 da Auer, e vengono per ciò chiamati *corpi di Auer*.

Successivamente esse furono oggetto di studio da parte di Labbè, Richter, Laignel-Lavastine, Pruvost, Baumgarten, Hirschfeld e Pappenheim, Jochmann, Ferrata, Negreiros Rinaldi.

Ottemberg, Maj, Manneberg osservarono nell'interno dei leucociti di leucemici delle inclusioni che interpretarono come parassiti.

Anche Loewit nel 1889 descrisse nel sangue leucemico delle amebe, le quali però, secondo Turk, altro non sarebbero che granuli di mastzellen.

Del resto nelle leucemie sono stati riscontrati tali e tanti presunti elementi etiologici che sarebbe troppo lungo occuparcene ulteriormente.

Circa il valore che deve essere attribuito ai cosidetti *corpi di Auer* dobbiamo osservare che i vari AA. sopra citati non sono d'accordo tra loro.

Infatti, mentre secondo alcuni queste formazioni si debbono ritenere come dei parassiti (e forse anche come gli agenti etiologici della leucemia), secondo altri si debbono considerare di origine nucleare e cioè a dire come il prodotto di una disordinata maturazione dei leucociti.

Nessun A. però pensa che dipendano da artificio di tecnica.

Riguardo alle oscillazioni numeriche di dette formazioni possiamo dire che esse diminuirono in occasione della periostite della mandibola; lo stesso fenomeno osservammo anche all'epoca dell'aggravamento che precedette la morte.

La forma dei bastoncini si mantenne però sempre costante.

Circa l'interpretazione delle varie inclusioni leucocitarie da noi descritte crediamo che gli elementi di forma rotondeggiante non possono, per le loro proprietà tintoriali, essere ritenuti come ammassi di granulazioni azzurrofile.

Questa considerazione vale ancor più per gli elementi a bastoncino, inquanto che essi presentavano una forma nettamente definita.

Nè si può pensare che si tratti di frammenti di nucleo distaccatisi, in quanto entrambi gli elementi avevano una colorazione rosso rubino brillante, ben diversa da quella nucleare.

Quanto ai vacuoli dicemmo come essi avessero contorni netti e regolari; ciò che non permette di confonderli con quelli esistenti in elementi leucocitari in preda a degenerazione vacuolare.

Il riserbo mantenuto da illustri ematologi circa l'interpretazione da darsi alle suddette formazioni c'impedisce di venire ad una qualsiasi conclusione, tanto più in quanto manca il reperto anatomico.

Vogliamo però accennare, per il valore che questa citazione può avere in rapporto al nostro caso, che Ghiron comunicò all'Accademia Medica di Roma un caso di leucemia acuta linfoblastica, nel quale aveva riscontrato, all'esame ultramicroscopico, la presenza di corpiccioli ovali, mobili, contenuti nei linfoblasti.

Sulle sezioni dei gangli mesenterici appartenenti allo stesso malato egli osservò i *corpi della leucemia* contenuti negli elementi linfocitari immaturi.

Terapia. — Ed ora pochissime considerazioni circa la proteinoterapia aspecifica da noi tentata:

Nessuna deduzione possiamo trarre circa le modificazioni ematologiche quantitative avvenute in dipendenza dell'iniezione di Galattobatterioproteinico, poichè le conte dei globuli furono eseguite poche volte e non sempre in rapporto al tempo in cui vennero praticate le dette iniezioni.

Circa le modificazioni qualitative abbiamo osservato che in corrispondenza della cura proteinica si ebbe una diminuzione di numero degli elementi bianchi immaturi, con conseguente aumento di forme leucocitarie più mature.

Queste osservazioni coinciderebbero in certo qual modo con quelle riferite da Villa il quale, avendo trattato un malato di leucemia con delle iniezioni di Caseosan, notò che alle iniezioni seguiva una leucocitosi e poscia una diminuzione del numero dei leucociti.

Il malato avrebbe ottenuto con tale cura un certo miglioramento.

BIBLIOGRAFIA.

AUBERTIN. *Nouveau traité de médecine* di ROGER e WIDAL, fasc. IX.
CLERC. Ibidem.
FERRATA. *Le emopatie*, vol. I e II.
GIUDICEANDREA. *Tecnica e diagnostica ematologica.*
LEUBE. *Diagnostica differenziale delle malattie interne*, vol. II.
MOHR e STAEHELIN. *Tratt. di Med. Interna*, vol. I e IV.
EICHHORST. *Tratt. di Patologia e Terapia Med.*, vol. I e IV.
STRUMPELL. *Tratt. di Patologia Medica*, vol. I, parte I e II.
BANTI. *Anat. Patologica*, vol. I.
KAUFMANN. *Tratt. di Anatomia Patologica*, vol. I.
GHIRON. *Le malattie del sangue.* Ed. Pozzi, 1928.
ID. *Varietà cliniche della leucemia acuta.* Il Policlinico, Sez. medica, 1923.
ID. Vedi: Il Policlinico, Sez. prat., 15 agosto 1927, pag. 1192.
GAMNA. *Agranulocitosi e monocitosi, ecc.* Il Policl., Sez. med., ottobre 1926.
FERRIO. *La diagnosi clinica delle malattie interne*, vol. I.
SCHOTTMULLER. Vedi MOHR, loc. cit., vol. I.
PEZZI. *Il gruppo delle febbri tifoidi.* Opera medica della Ditta Wassermann, 1924.
CALMETTE. *Microbiologie et Sérologie.* Ed. Masson.
PAPPENHEIM e HIRSCHFELD. Folia Haematologica, 1908, pag. 347.
CAMPANI e BERGOLLI. Riforma Medica, 1919, n. 14.
SCHOEFFER. Deut. Arch. f. Klin. Med., vol. CLI, fasc. 3-4, maggio 1926.
ROCH e MOZER. Soc. Méd. des hôpit. de Paris, 17 dicembre 1926.
G. DI GENNARO. Gazz. degli Ospedali, 17 ottobre 1905.
LONDE. Soc. Méd. des hôpit., 3 novembre 1899.
ESCHBACH e BAUR. Arch. Mal. du Coeur, 1912, t. V, n. 5, pag. 318.
VILLA. Haematologica, 1925, pag. 147.
LOGEFEIL. Arch. of Internal Medicin, 1924, vol. 33, n. 6, pag. 660.
LOEWIT. Centr. f. Bakt. u. Par., 1908, Bd. 45.
ID. *Parasiten der Leukämie.* Zeit. f. Heilk., 1903, Bd. 21.
AUER. Americ. Journ. of Med. Sc., giugno 1906, pag. 1002.
OTTEMBERG. Ibid., 1905, ottobre.

III.

R. Istituto di Clinica Medica di Roma
diretto dal Prof. V. Ascoli.

Sulla determinazione della massa del sangue. Valore clinico dell'applicazione del metodo del rosso congo.

Dott. Renato Gosio, assistente.

La determinazione della massa del sangue e la sua applicazione clinica hanno destato fin dai primordi della medicina un vivo interesse, per cui gli sforzi degli studiosi si sono rivolti a cercare di rendere più semplice possibile il metodo e di ravvicinare al massimo di verità il risultato. Senonchè la determinazione della quantità totale del sangue negli animali e tanto più nell'uomo, si è presentata ad ogni tentativo non scevra di difficoltà anche ardue e talvolta di pericoli, sicchè in molti casi dopo aver ideato dei metodi anche ingegnosissimi frutto di un accurato e logico ragionamento, all'atto pratico la tecnica non ha corrisposto in quanto non ha fornito dei risultati concreti e sopratutto costanti.

Per cui fino ad oggi noi non possediamo ancora un metodo che sia entrato nella pratica giornaliera della clinica, sia perchè quelli usati comportano una elaborazione difficile e prolungata, sia perchè si è voluto qualche volta pretendere risultati di una esattezza matematica da ricerche che di per sè non potevano darne che di costantemente approssimativi.

Senza dubbio i problemi fisiologici che si prospettano a chi si presenti l'idea di determinare la quantità reale del sangue nei vari individui, sono tali e così difficili, legati cioè a leggi biologiche complicate quali ad es. per citarne una tra le più complesse, quello dell'osmosi dei liquidi nell'organismo, che io credo di impossibile soluzione con i mezzi comuni. È inutile voler pretendere dai metodi che oggi abbiamo a disposizione, i quali sempre in qualche dato pratico conservano alcunchè di empirico e di subbiettivo, una vasta precisione di risultati, una esatta valutazione di tante sfumature biologiche e troppo suggestiva d'altro canto sarebbe la soluzione prefissasi. Pur tuttavia le necessità cliniche insegnano a limitare le nostre pretese. Basta per es. osservare che non di rado nel corso di alcune malattie, quali anemie primitive e secondarie ad infezioni di varia natura (malaria, tifo, nefriti, ecc.). pur assistendo a notevoli miglioramenti dello stato generale con aumento delle forze e del peso corporeo ed in ispecie ad una graduale scomparsa del pallore delle mucose e della cute, pure col regredire del male noi ci troviamo di fronte ad un reperto ematico pressochè costante sebbene ricercato scrupolosamente nelle stesse condizioni e con

la tecnica più precisa. Questo fatto che può verificarsi da chiunque abbia contatto con numerosi malati ben studiati dal punto di vista ematologico, fa sorgere il dubbio che i comuni esami eseguiti con un contaglobuli di Thomas Zeiss, per cause estranee alla sua messa in pratica, possano dare un risultato ancora più relativo di quello che già siano di per sè in grado di fornire, ed è perciò che ad una constatazione diremo così, grossolana ma costante, è necessario di aggiungere una conferma che ci viene dalla misurazione della massa del sangue, usufruendo del metodo più semplice ed al tempo stesso innocuo oggi posseduto da noi; esso lungi dal registrare delle finezze di risultato, può d'altro canto con la sua costanza di segnalazione, sommare agli altri un dato essenziale per la giusta interpretazione di un esame completo del sangue. Tanto più interessante sembra la ricerca in quanto che, prescindendo dalle piccole variazioni fisiologiche della quantità liquida del sangue, che del resto si mantengono nei limiti di ciò che per noi oggi è incalcolabile, si è voluto qualche volta esagerare nell'ammettere degli squilibri così frequenti e così importanti di massa sanguigna, ricollegandoli alle più svariate malattie. Anzi si parla di aumenti reali del contenuto acquoso (idremia) e corpuscolare del sangue (policitemia) come reperto costante di certe forme morbose, senza potersi ancora spiegare come possa essere alterato il complesso sistema di assorbimento e di eliminazione che regola un rapporto costante tra liquidi introdotti ed eliminati.

La variazione di massa in questi casi sarebbe grossolana, tale anzi da dominare la sintomatologia clinica della malattia. Nel caso di nefriti si discute ad es. se un reale aumento della massa sanguigna (idremia reale) sia tale da influenzare la pressione e gli edemi, nel diabete insipido s'è pensato a variazioni fondamentali della massa plasmatica in rapporto con l'intensità della diuresi, nel corso di numerose anemie secondarie e primitive si parla di un « sangue acquoso » che ne diminuisce la viscosità e l'indice di refrazione, si palesa perfino macroscopicamente per un colorito pallido caratteristico e lascia sedimentare in parte le emazie prima ancora che si inizii la coagulazione. Orbene oggi a traverso una lunga serie di ricerche è lecito controllare la realtà assoluta di queste constatazioni, servendosi appunto di quei mezzi di laboratorio che possono offrire una sufficiente garanzia di applicazione e di risultato.

*
* *

Dall'epoca in cui Welcher e Bisch applicarono per i primi i *metodi diretti* di ricerca misurando a mezzo del dissanguamento la massa totale del sangue circolante, prima negli animali, e poi nell'uomo servendosi di individui condannati a morte, assistiamo a numerosi tentativi che preparano la via alla realizzazione pratica del problema. Questi sono compresi sotto il nome di *metodi indiretti*: essi cercano di valutare una diminuzione od un aumento della massa totale del sangue provocati rispettivamente con sottrazioni sanguigne di quantità nota e con diluizioni per mezzo di iniezioni endovenose di siero artificiale, oppure, dopo aver introdotto nel circolo una quantità di una deter-

minata sostanza, risalgono al valore della massa del sangue dal grado di diffusione o di diluizione in cui essa si viene a ritrovare dopo qualche minuto di circolazione.

Così dirò in breve che il metodo di Pleisch, il quale paragona per mezzo di un sensibile colorimetro (il cromofotometro) la tonalità di colore del sangue prima e dopo l'introduzione endovenosa di 400 cmc. di sol. fisiologica è stato abbandonato specialmente per la rapidità con la quale la soluzione, per quanto isotonica, abbandona il circolo (meno di 2 minuti) tanto che alla fine della notevole fleboclisi, l'eliminazione è certamente di già avanzata. Müller e Lowy constatarono il passaggio del liquido a traverso i capillari nei tessuti già durante il 1° minuto, e quindi la determinazione perde della sua importanza specialmente in quelle malattie in cui più ci interessa il rilievo della massa perchè si suppone che la permeabilità vasale possa essere alterata.

Anche il metodo Tarchanoff basato sulla condensazione del sangue ottenuta per mezzo di profuse sudorazioni provocate da bagni turchi a vapore, non serve allo scopo perchè è di difficile attuazione, si presta malamente alla misurazione esatta del liquido trasudato ed evaporato dal soggetto e non ci dà la sicurezza che l'acqua raccolta provenga da un impoverimento del sangue anzichè almeno in parte da una disidratazione dei tessuti.

Quinque e Malassez avrebbero determinato la massa ematica in alcuni soggetti, introducendo nella circolazione una certa quantità di sangue di diversa ricchezza globulare e valutando per mezzo del contaglobuli l'aumento di gl. rossi ottenuto per mmc. Ma le differenze su cui si basa il calcolo sono tanto piccole (100.000-300.000 gl. rossi per mmc.) da rendere ardua l'interpretazione del risultato.

Nel 1925 il Malassez modificando il precedente metodo propose l'introduzione nel circolo di una determinata quantità di gl. r. di forma diversa da quella del soggetto in esame: si risalirebbe poi al computo della massa totale dal numero percentuale in cui essi si ritrovano nel sangue dopo qualche tempo di circolazione. Questo metodo pur essendo logico, è rimasto allo stato di teoria, nè pare che alcuno si sia mai azzardato a metterlo in pratica nell'uomo.

Un metodo ancor oggi considerato tra i migliori è quello proposto nel 1889 da Greant e Quinquand, modificato poi da Haldane e Smith e da Phlec. Esso si basa sulla determinazione colorimetrica del grado di saturazione con ossido di carbonio che viene ad assumere l'Hb di un soggetto, dopo che questi ha inalato una quantità nota ed innocua del gas. Se ne deduce quindi la quantità di Hb e poi del sangue complessivo. Numerose sono le difficoltà tecniche che si incontrano nell'attuazione di questo programma, tali che bastano a fare escludere la possibilità che il metodo possa entrare nella pratica giornaliera della clinica, a parte le critiche che sono state mosse all'esattezza dei risultati. Infatti si è sostenuto da alcuni che non tutto il CO respirato si fissa sull'Hb circolante, ma anche su quella dei muscoli e del midollo osseo, che l'introduzione di CO in un organismo specie se debilitato non riesce sempre innocua, infine che non sappiamo quale destino abbia tutto il CO inspirato, se esso venga total-

mente eliminato o se rimanendo in parte legato all'Hb in combinazione stabile diminuisca la capacità vitale dei gl. rossi.

Merita di esser ricordato a titolo storico il metodo ideato da Morawitz, col quale per mezzo di un pletismografo viene misurato prima il volume normale del braccio di un soggetto, poi il volume del braccio stesso anemizzato per compressione sulle arterie della radice dell'arto. Dalla differenza si conclude sul volume del sangue contenuto nel braccio ed il valore così ottenuto viene messo in rapporto al peso del corpo.

Tra i metodi indiretti incruenti vanno ancora annoverati: quello di Vierordt che calcolò la massa del sangue dal rapporto tra quantità espulsa in ogni sistole e numero delle sistoli durante una circolazione completa, e quello di Arthand che invece prende in considerazione il rapporto tra pressione del sangue e numero delle pulsazioni. Ma la difficoltà principale di questi calcoli consiste appunto nello stabilire con un valore sufficientemente esatto il periodo di tempo di una circolazione completa, specie per la differenza di velocità tra corrente centrale e periferica in uno stesso vaso.

Il primo tentativo di calcolare la massa mediante l'iniezione endovenosa di sostanze innocue e dosabili nella diluizione assunta nel circolo è dovuto al Blake nel 1849 che adoperò il solfato di alluminio; in seguito Abderhalden e Smith usarono la destrina in soluzione al 25 %, la quale per le sue proprietà ottiche è quantitativamente determinabile per mezzo del polarimetro; Moscati e Napolitano preferirono il glucosio in soluzioni concentrate, Davis e Quarrie delle emulsioni di colloidi quali gomma d'acacia e gelatina; ma queste sostanze abbandonano troppo presto la circolazione e vanno iniettate in quantità troppo rilevante perchè si possano considerare del tutto innocue.

*
* *

Dopo aver esaminato tutti questi metodi e tutte le esigenze pratiche che concernono la determinazione della massa del sangue nell'uomo, ci si forma il concetto, sulla base delle esperienze altrui e dagli appunti critici che ad esse possono muoversi che convenga fermare l'attenzione su quei metodi indiretti di determinazione che si basano sull'introduzione di sostanze colloidali, delle quali ormai è ben studiato il meccanismo di diffusione ed il destino nell'organismo, in modo da potere, con un certo rigore di fatti, formarci un criterio del valore della determinazione. E senza fermarci ad esaminare tutte le sostanze che sono state usate a tale scopo, come l'Hb, l'insulina, gli zuccheri e tutta una serie di soluzioni coloranti più o meno tossiche ed alterabili, s'è portata l'attenzione su due colori i quali presentano una serie di garanzie chimico-fisiche tali da incoraggiare, e che sono già state con favore sperimentate in America ed in Europa: il bleu di tripano ed il rosso congo.

Queste sostanze furono introdotte dagli americani Keith, Geraghty Recontree i quali dichiarano che esse rendono il metodo semplice, esatto ed innocuo.

Il concetto della misura della massa sanguigna con questo metodo si basa sul fatto seguente: se ad un individuo si inietta nelle vene una quantità nota di colore preparato in concentrazione conveniente, questo, per effetto della

circolazione, verrà a diffondersi uniformemente nella parte liquida del torrente circolatorio, ancorchè abbia la caratteristica di non fissarsi sugli elementi cellulari ematici ed endoteliali. Orbene, se stabilito un optimum di diffusione nel tempo, possiamo in questo fornirci di un campione di sangue e quindi di plasma o di siero dell'individuo, avremo un criterio della quantità liquida circolante dalla tonalità di colore assunta dal plasma o dal siero stesso calcolata al colorimetro.

Anche Griesbach, dopo aver analizzato chimicamente tutta una serie di sostanze coloranti organiche, consiglia tra tutte il rosso congo che si ottiene con facilità e « rende ottimi servigi ».

Secondo le osservazioni di Evans e Whipple, i colori bleu offrirebbero maggior esattezza di valutazione ottica nel plasma giallastro, perchè l'occhio umano apprezza più facilmente le gradazioni azzurre di quelle rosse. Senonchè, come giustamente osserva Lampe, il bleu di tripano ad es. pur essendo innocuo in dose di oltre gr. 1,5 per Kg. di peso, produce spesso una colorazione azzurra della pelle e delle mucose e delle sclere, e d'altra parte ho potuto constatare che usandolo in concentrazioni minori ci allontaniamo dalla voluta esattezza, perchè il bleu di tripano mescolato in scarse dosi a plasma giallastro, forma tonalità verdastre sporche che riescono assai più difficili ad apprezzarsi.

Il rosso vitale invece (chimicamente il sale di sodio dell'acido benzidindiazo-binoftilamin 4) è facilmente solubile in acqua e nel siero di sangue cui conferisce, a seconda della concentrazione, delle gradazioni di tono tra il rosso acceso ed il rosa, che sono facilmente apprezzabili da un occhio esercitato e si prestano al paragone colorimetrico anche per piccole variazioni di concentrazione.

Però disciolto nel siero o nel plasma determina, a parità di titolo, un colorito leggermente più carico e meno trasparente che nella soluzione acquosa, perchè somma la sua tonalità alle gradazioni del giallo.

Questa constatazione prospetta la necessità di poter confrontare soltanto delle soluzioni di colore « omologhe », tenendo conto anche che l'osservazione va praticata sempre a traverso un ugual spessore di sostanza solvente (siero-plasma); resta quindi insufficiente, perchè incompleto, l'uso di un comune colorimetro che non può tener conto dell'insieme di queste necessità.

Per cercare di eliminare le differenze di colorazione prodotte dall'uso di un diverso solvente (acqua e siero) ho tentato di standardizzare il solvente del campione di confronto usando delle mescolanze di colore e glicerina, la quale, come sostiene il Lampe, in una certa concentrazione possiede un aspetto simile al siero limpido normale; ma innanzi tutto non è semplice ottenere un miscuglio omogeneo, ed inoltre il grado di trasparenza è diverso dal siero in quella concentrazione necessaria. Sarebbe di già più consigliabile l'uso di siero animale limpido, ma bisogna considerare che i sieri dei diversi soggetti variano di gran lunga l'uno dall'altro: il colorito giallo o giallo limone del siero normale può essere influenzato da molti elementi quali ad es. l'emoglobina ed i pigmenti biliari in tutte le loro gradazioni, e da tutte quelle cause che vengono a turbarne la trasparenza.

Nè basta, quando esistono tali differenze, di per sè correggere il paragone osservando a luce artificiale i due campioni come consiglia Griesbach. Tuttavia quando il siero del p. è limpido e di colorito normalmente giallo, l'uso di siero animale previamente confrontato con quello normale del soggetto, fornisce i risultati più esatti e molte volte ho potuto constatare che le difficoltà di controllo erano ridotte al minimo specialmente tenendo conto al tempo stesso dello spessore di osservazione con l'uso del colorimetro compensatore (schema Lampe).

Il concetto di allestire la soluzione colorata standardizzata, usando come solvente del plasma prelevato dal soggetto in esame prima dell'inoculazione del colore è stato esposto per la prima volta dal Lampe nei suoi lavori sulla determinazione della massa del sangue.

Questo autore è anche riuscito a modificare il colorimetro di Autheurieth in modo da ottenere che lo spessore di osservazione del plasma sulle linee di confronto non venga a variare con gli spostamenti dei recipienti standardizzati; in altre parole, alterando la posizione del sistema di questi recipienti in rapporto ai recipienti fissi, varia la intensità solo nel componente colore.

Accettando queste direttive che ci vengono da un accurato studio delle condizioni ottiche necessarie all'esattezza della determinazione, ho fatto costruire un apparecchio, modificando lo schema di Lampe e sopratutto semplificandone l'uso e la tecnica adoperata. Infatti nella pratica del metodo di Lampe è necessario diluire in alta proporzione il plasma standard ed il plasma colorato in modo che la quantità di siero necessaria a riempire tutti i recipienti del colorimetro non raggiunga valori troppo alti. Avendo seguito esattamente questa tecnica mi sono convinto che le eccessive diluizioni dei campioni nuocciono all'esattezza della prova, in quanto che potevo apprezzare con risultato le gradazioni di colore, solo quando non diluivo o diluivo al più ad 1/2 con soluzione fisiologica. Ora, più ci allontaniamo dalle condizioni reali di intensità di colore e più le cause di errore aumentano, fino ad aversi un substrato di solvente che poco differisce da una soluzione acquosa. È sopratutto il componente giallo del siero che svanisce per effetto della diluizione, mentre la tonalità rossa passa al rosa pallido, sì che il confronto al colorimetro deve avvenire all'estremità dei coni di Hellige, là dove cioè resta più difficile una graduazione ottica dellè più lievi sfumature di colore. D'altro canto l'uso dei sieri a debole diluizione porta a sottrazioni sanguigne cospicue: sono dei veri piccoli salassi non consigliabili specie in quei casi più interessanti in cui si tratta di malati fortemente indeboliti da una intensa oligoemia.

Con queste limitazioni non si poteva considerare tale metodo di ricerca il più adatto alla pratica giornaliera della clinica, così che fra i tentativi diretti a rendere agevole l'uso dell'apparechio senza troppo scostarsi dai concetti esposti nei riguardi delle leggi ottiche cui deve sottostare la comparazione dei sieri colorati, ho scelto il ripiego non altrettanto esatto dal punto di vista fisico, ma che si è dimostrato sufficiente per gli scopi clinici, di allestire una soluzione acquosa standart. di colore alla maniera di Griesbach-Herald-Stark

e Sommerfeld-Kaboth, sovrapponendovi però uno spessore noto di plasma normale puro di ciascun soggetto, in modo che la somma ottica dei due colori, il luminata a luce artificiale, risulta di una tonalità colorimetricamente paragonabile alla reale diluizione del colore nel siero.

Aggiungo di aver più volte controllato la possibilità di un tale confronto comparando in una « camera di comparazione » come per la misura del PH due coppie di provette secondo lo schema seguente:

Acqua	Diluizione in acqua
Diluizione in plasma	Plasma

e mi sono convinto che se la differenza di tono esiste, è tale da non sorpassare sicuramente quella che si verifica fra la tinta dell'emoglobina e la tinta dei prismi di vetro dell'emoglobinometro di Fhleichl comunemente adoperato, inconveniente al quale del resto si ovvia ancora ricorrendo all'osservazione contro una sorgente luminosa leggermente rossastra quale ad esempio la fiamma di una candela.

Ammessa come trascurabile tale differenza, il colorimetro resta costituito da due vaschette eguali separate da diaframma nero (Fabbrica Hellige - Berlino) sovrapposte a due acuti prismi di vetro di calibro equivalente, spostabili insieme con un movimento di cremagliera. Questi elementi sono contenuti in una camera oscura che costituisce l'ossatura dell'apparecchio; la luce viene proiettata per mezzo di uno schermo bianco sulla linea di confronto dei liquidi, a traverso vetro smerigliato che si trova incastrato nella parete inferiore della camera.

All'atto della determinazione si pone rispettivamente un cmc. dei due plasmi ottenuti (incoloro e colorato) in ciascuna vaschetta, il prisma sottostante il campione colorato, che seguendo lo schema di Lampe corrisponderebbe a plasma normale del soggetto più volte diluito, può preferibilmente riempirsi, quando sia giudicato possibile, con plasma animale puro precedentemente confrontato, oppure se ciò non è possibile con acqua allo scopo di avere un medesimo spessore di osservazione; l'altro prisma con una soluzione corrispondente alla diluizione cui addiverrebbe la quantità di colore iniettato ad es. in tre litri e mezzo di siero normale del paziente, diluito tante volte quanto quello del prisma precedente, oppure con la stessa concentrazione fatta in siero animale se questo si è potuto usare, od infine semplicemente in acqua distillata. Fatta la comparazione a luce artificiale non resta che leggere direttamente la quantità di plasma in una scala empirica aggiunta all'apparecchio.

*
* *

Il rosso congo (il sale di sodio dell'acido Benzidin-diazo-binaftilamin 4) iniettato nel circolo sanguigno non è tossico, non si altera e non produce emolisi (Bayliss); nelle numerosissime esperienze fatte non ha mai causato alcun inconveniente, qualche caso di leggera elevazione febbrile constatata dopo qualche ora dall'inoculazione, va riferito senza dubbio ad impurezze di preparato od a difetti di soluzione.

Ho iniettato negli animali per via sottocutanea, intramuscolare, endovenosa, intraperitoneale, soluzioni di colore all'1 1/2 - 2 % in quantità varia fino ad un massimo di 3-4-5 cm³ per ogni 100 gr. di peso, senza notare il benchè minimo disturbo. Anche nell'uomo, iniezioni endovenose di 3 mgr. di colore per Kgr. di peso del corpo, oppure 10-15 cm³ di una soluzione acquosa all'1-1 1/2 % sono riuscite sempre perfettamente innocue e ben tollerate. (Stark — Sonnefeld — Kaboth — Neubauer — Mendershausen — Keith — Gerhagty — Seyderhelm — Ratti e Greppi — Lampe ecc.). Con l'uso del rosso congo non v'è pericolo di inconvenienti fisici, quali colorazioni della retina, della cute e delle mucose come avviene invece per i colori a tonalità bleu e se per sbaglio si inietta nel tessuto sottocutaneo, s'espande in una macchia rossastra che va riassorbendosi lentamente senza produrre fenomeni di irritazione o disturbi nervosi. Si può calcolare che il rosso congo permanga nel circolo inalterato nella quantità iniettata per almeno 5 minuti primi, lasciando così tempo sufficiente ad una completa diffusione ed al prelevamento di un campione di sangue che sia l'espressione reale di una uniforme diluizione.

Ho potuto vedere negli animali, che la concentrazione di colore era eguale colorimetricamente alla fine del 3°-4° e 6° minuto, mentre Harris in un campione prelevato dopo 10' dall'introduzione endovenosa, trovò ancora una concentrazione del 96 %, dopo 15' del 92 %, dopo 25' dell'82 %, dopo 20' del 60 %, considerando il valore trovato dopo 5' come del 100 %. Herzfeld vide che dopo 12' dalla seconda presa di sangue era scomparso il 19 % di rosso congo, dopo 20' il 28 %. Nell'uomo non ho potuto apprezzare delle differenze colorimetriche nei campioni prelevati da uno stesso individuo al 4°-6° minuto dall'iniezione; nei casi in cui si prelevarono oltre il 10' e 15' minuto si trovò di già una sensibile diminuzione del tono di colore.

La diffusione del colore raggiunge il massimo della concentrazione nel sangue umano 3'-4' dopo l'endovenosa, ed è uniforme in tutti i territori vasali come è provato dal fatto che avendo preso contemporaneamente dei campioni di sangue in punti diversi del corpo, questi hanno presentato la stessa tonalità colorimetrica. Queste constatazioni ottiche erano sufficienti a giustificare l'applicazione clinica del metodo, senonchè poteva sorgere il dubbio che il colore appena iniettato nelle vene avesse delle affinità particolari per gli endoteli vasali e per le cellule del sangue, in modo che si producesse un rapido assorbimento vitale come avviene per la maggior parte delle sostanze coloranti. E' pur vero che se la tonalità di colore assunta dal siero non subisce alterazioni apprezzabili nei primi 8' di circolazione è segno indiretto che in questo modo

il colore non viene a disperdersi, ma ciò non basta a completare lo studio del destino che subisce la sostanza iniettata, nè ci assicura delle modificazioni che potrebbe apportare in quei tessuti dai quali fosse eventualmente assorbita.

Nelle fette congelate di fegato, di milza e di rene normali colorati col rosso congo-ematossilina si osserva che i globuli rossi ed il tessuto connettivo perivasale si colorano con varia intensità in rosso; però i tessuti morti si comportano ben diversamente dai vivi di fronte alle soluzioni coloranti. Nei preparati di animali uccisi qualche ora dopo l'inoculazione di forte quantità di colore non ho potuto svelare tracce di tessuto che avesse assunto un tono roseo. del pari negative sono le ricerche di Mendershausen sugli organi interni di uomini morti a breve distanza dalla determinazione.

Ho tentato di stabilire direttamente quale affinità avessero i gl. r. e bianchi verso il rosso congo servendomi di una colorazione vitale allestita in guisa della Cesaris-Demel. La soluzione alcoolica di colore era portata a saturazione e filtrata più volte allo scopo di liberarla dall'eccesso, indi distesa a caldo in velo sottile su di un vetro portaoggetti. Appena evaporato il solvente la goccia di sangue viene felicemente schiacciata su di esso con un vetro coprioggetti ed il preparato posto sotto il microscopio va osservato di continuo. In questo modo si può constatare che i nuclei di elementi mononucleati grandi già dopo 2'-3'-4' assumono una sfumatura color rosa; i nuclei dei polinucleati appaiono in rosa dopo 4'-6' mentre il protoplasma stenta a rendersi evidentemente colorato: esso acquista una *nuance* rosa pallido più tardi tra il 15' e il 20'; anche degli elementi di media grandezza con grosso nucleo e scarsissimo protoplasma, probabilmente elementi linfoidi, finiscono col tingersi e come il loro protoplasma è scarsissimo, prendono l'aspetto di un disco rosa. Se il sangue osservato è ricco di forme immature della serie bianca, si nota che l'affinità di questi elementi giovani verso il colore è quasi duplicata in quanto a rapidità e ad intensità di colorazione. Questo aspetto nucleare non va interpretato come una affinità propria della cromatina del nucleo verso il rosso congo, ma come una precipitazione perinucleare della sostanza colloidale similmente a quanto si verifica per le impregnazioni argentiche. E' quindi un aspetto del nucleo che a tutta prima mentisce la vera distribuzione della sostanza colorante, ma ciò non ostante il fenomeno sta ad indicare una reale assunzione di colore da parte delle cellule. Si può osservare anche la presenza di qualche granulo protoplasmatico isolato roseo o rosso, che spicca bene nel protoplasma incolore tra gli altri granuli fortemente rifrangenti; ciò sopratutto vale per gli elementi mieloidi e con minor frequenza anche per elementi mononucleati nei quali simili particelle di colore vengono a rassomigliarsi a granuli azzurrofili propri di questi elementi.

Si deve notare che non tutti i leucociti hanno questa affinità per il colore, ma alcuni, forse in prevalenza elementi linfoidi, sembrano refrattari ad ogni imbibizione. Questi ultimi rappresentano circa $\frac{1}{7} - \frac{1}{10}$ di tutti i globuli bianchi e finchè dura la vita degli elementi, non presentano tracce inglobate di colore.

Naturalmente prolungando eccessivamente il tempo di osservazione tutte queste sfumature dapprima bene evidenti, riescono sempre più difficili ad apprezzarsi per le alterazioni postvitali cui va incontro il preparato e quindi per l'uniformarsi del colore in tutti gli elementi.

I globuli rossi invece non sono favorevoli ad assumere del colore e si può ritenere che ciò cominci a verificarsi solo quando essi hanno perduto tutta la loro vitalità.

Con ciò le affermazioni di Aschoff-Goldmann i quali sostengono che il rosso congo non viene assorbito dagli organi e dai tessuti viventi devono essere in parte modificate. D'altro canto, contrariamente all'affermazione di taluno, una parte del colore viene certamente eliminata per i reni, come si può dimostrare agevolmente filtrando per carta bibula le urine emesse nelle 24 h. successive all'iniezione endovenosa di 10 cmc. di una soluzione di rosso congo all'1 1/2 %, per la presenza sul filtro di evidenti tracce di colore inalterato.

Le osservazioni permesse da una colorazione vitale al r. congo acquistano speciale valore nei riguardi della determinazione della massa del sangue, quando si eseguisca la prova in soggetti patologici. Infatti se generalmente in un individuo normale la quantità di colore assorbibile dagli elementi mieloidi può essere trascurata, nei malati con forte leucocitosi od addirittura affetti da forme leucemiche, con neoproduzione di nidi mieloidi negli organi e con numerosi elementi midollari circolanti, i risultati dell'esperimento potrebbero esserne notevolmente influenzati.

A tale proposito importa ricordare le constatazioni fatte da Greppi in 2 casi di leucemia mieloide cronica con forte quantità di gl. bianchi. Mentre in molte altre determinazioni fatte da solo e poi in unione con Ratti nella clinica di Zoia ebbe a notare dei risultati sufficientemente attendibili, in questi 2 casi invece notò una perdita non trascurabile di colore già nei primi minuti dall'iniezione endovenosa di rosso congo, in modo che il risultato dava valori esagerati di plasma e quindi di massa totale del sangue. L'A. dice che non si poteva riconoscere « se questo processo di assorbimento immediato ma parziale e non progressivo, fosse in rapporto piuttosto con la massa delle cellule circolanti od invece con la presenza di organi di speciale natura patologica quali la milza enormemente ingrossata ».

Però sembra impossibile riferire la scomparsa rapida del colore nei leucemici a favore di un maggiore accumulo di esso negli organi interni: in malarici con milza tumefatta ed in altri soggetti con fegato notevolmente debordante dall'arco, non mi è mai accaduto di constatare questo inconveniente; bisognerebbe ammettere che siano necessari all'uopo degli organi leucemici ed allora cadiamo in un circolo vizioso.

Già Keith, che adoperava il metodo del rosso congo, aveva trovato in alcuni casi di leucemia « una grande quantità di sangue ». Egli dice che « oltre ad un aumento di plasma si nota anche una moltiplicazione della massa delle cellule », in un caso egli ebbe ad osservare persino una vera pletora di plasma. Questi risultati erano stati accettati senza ulteriori indagini.

Ho avuto anch'io occasione di sperimentare il metodo in due casi di leucemia mieloide, uno con oltre 100.000 l'altro con 300.000 leucociti in circolo per mm.^{3}, dei quali circa il 50 % rappresentato da cellule immature ed all'esame colorimetrico del plasma prelevato alla solita distanza dall'iniezione di colore, ho constatato che la tonalità del campione colorato era tanto pallida da esser considerata come l'espressione di una rapida scomparsa dal circolo di una notevole quantità del colore, anzichè di un abnorme aumento della massa reale del plasma. Ciò che dà valore a questo modo di vedere è rappresentato dal fatto che gocce di sangue prelevato dal dito dopo 4'-6'-8' ed oltre ed osservate a fresco presentavano spesso a carico degli elementi bianchi, specie degli immaturi, dei fenomeni di colorazione cellulare, che ricordavano nettamente il reperto ottenuto con la colorazione vitale, la stessa osservazione si potè ripetere per mescolanze in vitro di soluzioni titolate di colore + sangue dei malati, nel cui plasma si determinò al colorimetro una diminuzione notevole del tono di colore rispetto alla concentrazione aggiunta, proporzionale al numero dei leucociti e quindi alla quantità di colore da essi assorbita.

Però salvo queste eccezioni, normalmente si può dimostrare con l'esame colorimetrico di due plasmi colorati da una medesima quantità di rosso congo, ma ottenuti l'uno con l'aggiunta di esso al sangue *in toto* e l'altro al solo plasma, che non si verificano differenze tangibili di concentrazione; anzi Mendershausen dopo aver aggiunto ad un campione di sangue defibrinato una quantità esattamente calcolata di soluzione colorante ed averlo posto per 4' in termostato potè constatare che nei liquidi di lavatura di detta mescolanza esisteva disciolta tutta la quantità di colore adoperato.

Non si può tuttavia escludere con queste prove che le cellule dei tessuti ed in primo luogo quelle del sistema reticolo endoteliale le quali molto devono all'opera dei colori per lo studio delle loro proprietà e della loro unità, che nel fegato, nei reni e nella milza non vengano a depositarsi per una attiva fagocitosi quantità più o meno grandi di sostanza colloidale. Una risposta negativa a questa possibilità ci verrebbe dalle esperienze di Mendershausen e da quelle di Goldmann-Aschoff i quali AA. ricercarono con ogni mezzo il colore negli organi interni e nei varii tessuti dopo aver iniettato e poi ucciso animali a varia distanza di tempo dall'iniezione senza riuscire a svelarne tracce; gli stessi risultati forniscono le autopsie di pazienti morti poco dopo la misurazione del volume del sangue fatta a mezzo del rosso congo.

Per queste ragioni si può ritenere che nei gl. rossi, nelle maglie del coagulo, in un numero fisiologico di gl. bianchi e nei vari tessuti non vengano trattenute tali quantità di colore da essere fonte di errore, d'altra parte la medesima tonalità ottica che presentano plasma e siero di uno stesso campione di sangue colorato ci convincono che è indifferente servirsi per la determinazione dell'uno o dell'altro, tenendo conto però che usando il siero è necessaria maggior quantità di sangue e maggior tempo per conoscere il risultato, e che usando il plasma si incorre qualche volta nel pericolo di produrre delle leggere emolisi tossiche o semplici intorbidamenti di trasparenza che possono compromettere l'esito della prova.

*
* *

Perchè il rosso congo possa essere iniettato direttamente nel circolo sanguigno è necessario allestire una soluzione optimum di concentrazione, la quale sia al tempo stesso purissima e perfettamente innocua.

Se i campioni di colore adoperati non sono di qualità scelta appositamente per lo scopo, la soluzione acquosa di essi lascia depositare nei recipienti di preparazione o nelle fiale allestite dei granuli di sostanza indisciolta che vanno riferiti ad inesattezze di preparazione chimica; qualche volta poi il liquido si mostra addirittura leggermente torbido e perciò inutilizzabile. Un mezzo semplice per assicurarsi a prima vista dell'accettabilità del preparato è quello di filtrare su carta bibula finissima una soluzione debolmente concentrata di esso, e di osservare poi a piccolo ingrandimento la superficie del filtro, per svelarne le tracce di sostanze indisciolte e precipitate.

E' conveniente avvertire le case fabbricanti dell'uso cui è destinata la sostanza; la ditta Nehlarm-Adlerchos e la casa di E. Merck forniscono un rosso congo le cui soluzioni riescono perfettamente limpide e non presentano quella frequenza di precipitati, che si ripeterebbero anche dopo filtrazioni e passaggio per candela porosa, cui accennano Lampe-Ratti e Greppi ed altri.

E' ben vero però che se il colore viene sciolto in soluzione fisiologica, l'inconveniente è difficilmente evitabile, perchè, come giustamente afferma Seyderhelm, le molecole di Na Cl si uniscono a quelle del rosso congo formando ammassi aventi tendenza a precipitare. E la sterilizzazione in autoclave favorisce e determina queste condizioni. Nè seguendo il consiglio di qualche A. è sufficiente tentare concentrazioni più basse di Na Cl: il fenomeno si ripete lo stesso fino al consumo di tutto il sale. Cosicchè avendo preparato delle soluzioni « *isotoniche* » di colore è necessario filtrare a più riprese la soluzione dopo ogni sterilizzazione ed adoperare nelle prime ore di preparazione. Queste necessarie precauzioni rendono più complessa l'esperienza, perchè filtrando ripetutamente una soluzione che presenta a più riprese dei precipitati di colore e di sali si altera il titolo colorimetrico di essa e perdiamo la nozione della sua esatta concentrazione salina. Dobbiamo infine ripetere la filtrazione poco prima dell'uso, ciò che riesce in contrasto col criterio della sterilizzazione frazionata e procura notevoli inconvenienti di tempo.

E' opportuno discutere se sia o no necessario di sottostare a tutti questi inconvenienti col solo scopo di iniettare insieme al colore qualche cm^3 di soluzione fisiologica anzichè di acqua distillata. A me sembra che questa precauzione tanto usata non meriti la pena di esser tenuta in così alta considerazione per varie ragioni, anzitutto è facile assicurarsi per mezzo dello spettroscopio dell'assenza delle caratteristiche strie di assorbimento di Hb libera nel siero di soggetti inoculati con la soluzione distillata di rosso congo ed inoltre, iniettando lentamente nelle vene pochi cm^3 di acqua distillata pressochè satura di sostanza colloidale, si ottiene una graduale diffusione che neutralizza man mano le differenze di concentrazione: nelle comuni endovenose ci serviamo appunto come veicolo dell'acqua distillata senza tema di produrre emolisi.

I gl. rossi messi a contatto di una soluzione madre iniettabile di colore, centrifugati ed osservati a fresco si presentano perfettamente conservati in tutti i dettagli, ciò che prova come la pressione osmotica sia stata equilibrata. Considerato inutile l'uso di soluzioni saline iso o ipotoniche specialmente per il pericolo cui si incorre di iniettare nel circolo dei precipitati di sale + colore, si procede come segue: a 100 cm³ di acqua distillata sterile viene aggiunto a caldo gr. 1,50 di colore purissimo, (è necessario servirsi di una pesata di precisione capace di differenze di $\frac{1}{10}$ di mmgr.) si agita lentamente in un palloncino di vetro finchè la parete di questo si ricopre di un velo uniforme di colore e si allestiscono delle fiale sterili da 5-10 cmc.

In queste condizioni se il preparato è buono l'aspetto del liquilo è limpido e trasparente e dopo filtrazione non lascia depositi sul filtro.

Si pr... quindi alla sterilizzazione frazionata delle fiale dopo di che le qualità fisiche della soluzione devono restare invariate.

Dopo aver usato delle concentrazioni al 1/2 % — 1 % — 1,1/2 % — e 2 % ho scelto quella all'1,1/2 % la quale per la sua alta concentrazione è sufficiente a colorare in modo apprezzabile la massa del plasma con il vantaggio di poterne iniettare minori quantità.

La quantità di colore da iniettarsi si calcola in genere secondo gli AA. in rapporto al peso di ciascun soggetto: così in genere si adopera un cm³ di soluzione per ogni 5 Kgr. di peso del corpo. Ho preferito iniettare una quantità costante di colore, e cioè cm³ dieci a tutti i pazienti che superavano i 40 Kgr. di peso. cm³ cinque a tutti gli altri, in modo da semplificare il calcolo in rapporto alla graduazione del colorimetro.

Attenendosi a queste norme le fiale di rosso congo si conservano per lungo tempo e l'iniezione presenta tutte quelle garanzie che ci vengono dallo studio delle proprietà del colore, tali come sono state enunciate.

La tecnica dell'iniezione endovenosa di colore è quella che si segue ordinariamente, è però indicato adoperare una siringa di precisione Record ed in vista della necessità di fornirsi di un campione di plasma normale del soggetto in esame è bene, ad evitare troppe punture venose, servirsi di un unico ago per prelevarlo e per iniettare la soluzione colorante. Al tempo stesso con una piccola parte di sangue si determinerà il volume relativo tra plasma e gl. rossi con una provettina esattamente calibrata oppure per mezzo dell'ematocrito di Hedin.

Ad impedire la coagulazione del sangue estratto consiglio l'uso dell'irudina o del citrato di sodio nella minima dose necessaria, mentre il fluoruro di Na produce spesso una leggera emolisi tossica che altera il colorito del campione. Inoltre si pratichi il rimescolamento con la sostanza anticoagulante molto dolcemente al fine di evitare emolisi meccaniche. Indi si separi la parte solida per mezzo di una centrifuga a forza costante. Trascorsi esattamente 4' dall'endovenosa ci si fornisce del II° campione di sangue prelevandolo dalla vena mediana cefalica dell'altro lato. Durante l'intervallo dell'esperienza consiglio di aiutare l'uniforme diffusione del colore nel plasma sanguigno, facendo compiere al p. dei movimenti di lenta ginnastica adatta a favorire il deflusso del

sangue consistente nel sollevare ed abbassare gli arti del p. e nel farlo passare dalla posizione supina a quella eretta e viceversa. Ciò risulta razionale quando si tratta di soggetti vecchi in cui le pareti venose sono sfiancate, flaccide ed intercalate da numerose varici, in cui la circolazione di ritorno è resa torpida dall'ipotonia venosa e dei muscoli e da una pressione notevolmente abbassata.

La quantità di sangue da prelevarsi volta a volta è variabile a seconda del

Diagnosi	Età anni	Peso Kg.	Plasma		Sangue		Frazione del peso corporeo
			%	totale c.c.	per Kg.	totale c.c.	
Soggetti normali	37	62.550	56.5	2500	70,72	4424	1/14.1
» »	65	47.800	56.2	1750	65.13	3113	1/15.3
» »	30	54.350	55.6	2175	71.96	3911	1/13.9
» »	50	70.100	57	2500	62.55	4385	1/16.8
» »	56	64.00	56.5	2375	65 67	4203	1/15.2
» »	41	49.00	55.1	1875	69.43	3402	1/14.4
» »	48	57.720	53.1	2075	67.69	3907	1/14.7
» »	52	62.500	57.4	2400	66.90	4181	1/15.9
» »	51	55.00	56.7	2075	66.53	3659	1/15
» »	22	60.600	55	2250	67.49	4090	1/15.8

Diagnosi	Età anni	Peso Kg.	Plasma		Sangue		Frazione del peso corporeo
			%	totale c.c.	per Kg.	totale c.c.	
Nefrite cronaca	53	68	60.1	2875	70.34	4738	1/14.2
» »	49	67.800	58	2675	68.02	4612	1/14.7
» »	62	56.500	56.5	2200	68.90	3893	1/14.5
» acuta	20	53	62.6	2400	79.57	4217	1/12.5
Tubercolosi polm.	38	52	58.4	2250	74.08	3852	1/13.5
» »	34	56.700	56.8	2375	73.74	4181	1/13.3
Emorrag. recenti							
1° da cancro	63	52	65.5	2150	63.12	3282	1/15.8
2° da emorroidi	54	64.200	73.2	2750	58.50	3756	1/17.1
2° id.: dopo un mese	54	65	60	2300	58.97	3833	1/16.9
Diabete insipido	20	45	56	1500	59.51	2678	1/16.8
» »	48	60.200	57.5	2100	60.66	3652	1/16 4

Diagnosi	Età anni	Peso Kg.	Plasma		Sangue		Frazione del peso corporeo
			%	totale c.c	per Kg.	totale c.c.	
Malaria terz. ben.	27	65	59	2700	70 40	4576	1/14.2
» » »	30	61.5	55	2525	74.63	4590	1/13.4
» » »	40	60	58	2850	81.88	4913	1/12.2
» » malig.	29	60.2	57.1	2625	76.36	4597	1/13.1
» » »	34	67	60	2700	75.00	4500	1/14.8
» » »	32	55.5	62.	2200	61.95	3872	1/14.3
» » »	27	54.6	59.1	2375	61.22	3618	1/15

metodo di determinazione che si segue; a me bastavano in genere 5.8 cmc. per volta, cioè circa 10-16 cmc. in tutto l'esperimento.

I casi da me sperimentati a tutt'oggi sommano ad un numero non elevato, perchè devo confessare che fu speso molto tempo prima di poter valutare i risultati ottenuti con garanzia di sufficiente esattezza. Molte sono state le prove che hanno servito di perfezionamento alla tecnica, cosicchè su un forte numero di determinazioni soltanto 28 possono presentarsi come precisamente calcolabili: 10 di queste riguardano individui normali, intendendo per soggetto normale quello cui si attribuiscono delle funzioni non alterate dal punto di vista clinico. In questi casi le quantità medie percentuali di plasma sono risultate variabili nei limiti fisiologici tra 54 % e 58 % con una media assoluta del 56,2 %, ed il colorimetro ha dato come media della quantità di sangue per chilogramma di peso corporeo cc. 66,50 con un rapporto di circa 1/15 tra peso del corpo e massa totale di sangue, cioè una quantità alquanto inferiore a quella in genere accettata (1/13 metodo Welckler). Questo risultato si avvicina di più a quelli di Stark e Sonnefeld, Kooch e Yacobovits i quali AA. presentano cifre sensibilmente più basse di quelle ottenute dagli altri.

Con ciò non si può ancora avere la pretesa di affrontare la questione della quantità reale di sangue nell'uomo dal punto di vista fisiologico, sarebbe troppo sperare da un metodo relativamente empirico tanta reale precisione, ma ritengo che partendo da questo valore costante che si aggira intorno ad 1/15 del peso corporeo e che rappresenta la media normale ottenuta come termine di confronto nella graduazione di questo colorimetro compensatore, potremo farci un concetto clinico sufficientemente esatto di ciò che sia aumento o diminuzione della massa totale di sangue rispetto a ciascun individuo.

In tre casi si trattava di nefritici cronici con forte ipertensione, nei quali la massa del sangue presentava un aumento del rapporto percentuale del plasma mentre la massa corpuscolare era proporzionalmente diminuita: esisteva soltanto un certo grado di anemia reale. Invece un quarto caso di nefrite acuta con forte oliguria ci ha presentato una variazione apprezzabile di massa che raggiunge la cifra relativamente alta corrispondente ad 1/12,5 del peso corporeo, cioè circa 80 cc. di sangue per chilogrammo di peso.

In due casi di forte anemia, una conseguente a ripetute perdite emorragiche, ed una da cancro dello stomaco ulcerato, si trovò che la massa totale del sangue era proporzionabile allo stato di nutrizione scaduto dell'individuo e quindi al peso corporeo; in realtà la grave riduzione di gl. r. rilevabile col contaglobuli ed all'apprezzamento del rapporto percentuale tra plasma e corpuscoli, veniva compensata in questi casi da un aumento di liquido che si sostituiva al volume globulare distrutto (vedi tabelle). Di notevole interesse fu il seguire le condizioni del sangue nel I° di questi due soggetti in quanto che il p. messo a riposo assoluto, a vitto igienico e nutriente, non presentò ulteriori perdite di sangue e migliorò di continuo le sue condizioni di anemia fino a presentare un numero di gl. r. di circa 4.000.000 (da 1.400.000), ed il rapporto percentuale del plasma scese fino al valore di 60 % da 75 %, mentre la misurazione della massa totale diede una cifra pressochè invariata.

Altre 7 determinazioni riguardano dei casi di malaria recidiva in cui la prova fu fatta a breve distanza dall'attacco febbrile o subito alla fine dell'accesso. 4 malati avevano presentato in circolo parassiti di terzana maligna, 3 della forma benigna, in tutti si palpava distintamente la milza al di sotto dell'arco costale e nessuno era stato ancora in quella stagione chininizzato. Dall'esame dei risultati si può concludere nei casi di malaria maligna per un reperto generico simile a quello di una anemia secondaria, compensata nei riguardi della massa totale dalla percentuale plasmatica, mentre in tutti si ritrova una cifra di massa approssimativamente uniforme, e tenendo conto dei valori medii prevalentemente al di sotto di 1/15 del peso corporeo (circa 70 cc^3 per chilogrammo); solo in un caso di terzana benigna la determinazione ha fornito ripetutamente un valore di 1/12,2, cioè di cc. 81 per chilogrammo di peso, valore non mai altre volte ottenuto.

Altri 2 casi riguardano soggetti con diabete insipido: la sindrome data da più anni durante i quali essi sono seguiti nella clinica; la quantità delle urine emesse giornalmente all'epoca della prova, sorpassa i 6 litri, in tutte e due le p. non era rilevabile anemia nè con il conteggio dei gl. r. nè con la percentuale del plasma. Le cifre che esprimono i rapporti tra peso corporeo e quantità reale del sangue si possono in questi due casi considerare appena sensibilmente inferiori rispetto alla norma; infatti la quantità di sangue per chilogrammo di peso è di 60 cc. circa ed il rapporto totale si aggira intorno ad 1/16,6.

In due casi di tbc. florida è risultato che la massa totale del sangue era leggermente superiore alla norma rispetto al peso corporeo, con un rapporto tra plasma e gl. r. pressochè normale; tale lieve aumento si può però ben mettere in rapporto alle condizioni di nutrizione fortemente scadute degli infermi (vedi peso).

In definitiva nei casi studiati non si può concludere per squilibri essenziali stabili della massa totale del sangue, si possono ammettere soltanto delle variazioni transitorie in rapporto a condizioni che si stabiliscono acutamente e che sorprendono un organismo non preparato al compenso che del resto, per la forte capacità di adattamento, si ristabilisce rapidamente. Più costanti sono le condizioni determinate dall'anemia con delle variazioni relative del contenuto plasmatico rispetto ad una reale povertà di gl. rossi.

Di modo che ad es. soltanto nelle prime ore da una cospicua emorragia, si può considerare la massa del sangue fortemente diminuita in toto, mentre ben presto le facoltà di compenso dell'organismo si impegnano a riportare un rapido equilibrio di massa, prima a spese dei liquidi contenuti nei tessuti, e poi colla restituzione totale del volume di cellule circolanti se interviene una attiva ematopoiesi.

Un rapido sunto dei risultati cui hanno portato quasi tutte le ricerche sull'argomento della massa del sangue ci fa sopratutto tener presenti le variazioni che si possono verificare nei periodi fisiologici della vita: così risulta dalle osservazioni di Lucas e Dearin e poi di Bakwin e Rivkin che nei lattanti esaminati nelle prime otto settimane di vita, il rapporto tra plasma e cellule è marcatamente a favore di queste ultime mentre in seguito il rapporto si capovolge, e che durante tutto il periodo dell'allattamento la quantità di sangue è assai più grande rispetto al peso del corpo che non nell'adulto.

Anche nella gravidanza si sono registrate delle variazioni di massa; Keith, Geraghty Rewcontree e Müller in 52 casi trovarono un aumento medio di circa 0,80 %, mentre dopo due settimane circa dal parto il valore della massa era rientrato nel normale, Kabot in 20 casi trova un aumento di 6,5 cmc. per chilogrammo di peso, Neubauer di 6,3 cmc. invece Koch e Jakobowits in 24 casi non poterono confermare tali aumenti.

Nel campo patologico le discordanze sono ancora più accentuate, ad es. tra le malattie del sangue fu studiata in special modo la policitemia: ebbene dai molti casi di Kock, Seyderhelm e Brown e Griffin, non è possibile ancora formarsi un concetto esatto della realtà dei fatti; sembra che in genere si riscontri un aumento a carico degli elementi cellulari, però su 13 casi complessivi ben studiati troviamo che in 4 si aveva una quantità di plasma normale, in altri 4 solo di poco aumentata, in uno molto diminuita, e solo in 3 casi l'aumento era reale rispetto alla percentuale delle cellule. Nelle malattie renali che offrono campo alle maggiori supposizioni di aumento della massa liquida del sangue, abbiamo in genere risultati negativi: Keith, Geraghty e Rowntree nelle loro tabelle non segnano nessun caso di malattia renale in cui vi fosse un reale aumento di plasma. Così pure Seyderhelm e Lampe trovano sempre una diminuzione assoluta di volume cellulare, compensata da un piccolo aumento di plasma, così che la massa complessiva si aggirava sempre intorno a valori normali.

I risultati da me ottenuti in tre casi di nefrite non sono a favore di un aumento reale del plasma e le condizioni del sangue studiate dal punto di vista della massa e del rapporto percentuale di plasma e del conteggio dei gl. r. dimostravano le stesse caratteristiche che si verificano dopo un salasso: una quantità quasi normale di sangue con vera anemia ed idremia relativa. Linder, Lundsgaard, Van Slyke e Stillmann non citano fra i malati di reni nessun caso di vera pletora di plasma; e Lampe e Seyderhelm che riscontrarono spesso una diminuzione marcata dell'albumina nel siero dei nefropatici, interpretano questa ipoalbuminosi non come una esagerata diluizione ma come una vera povertà delle proteine del plasma, che, mentre nel soggetto normale si trovano in pro-

porzione di circa gr. 3,5 per chilogrammo di peso, nelle malattie renali possono scendere persino al disotto di gr. 2,9 per chilogrammo.

Nelle anemie secondarie si ripete ciò che avviene per le malattie dei reni; le grafiche di Keith, Geraghty, Rowntree, Mendershausen, Eherrfeld dimostrano che più è forte l'anemia e più la parte liquida del sangue aumenta in proporzione, con lo scopo di riportare alla norma il volume totale.

Mendershausen che ha studiato il comportamento della massa dell'anemia perniciosa, segnala dei valori pressochè normali nei periodi di remissione, mentre nello stadio di malattia trova una massa globulare fortemente diminuita con un compenso liquido che solo qualche volta non è sufficiente a compensare del tutto il volume perduto in cellule.

Più delicata è la valutazione dei risultati ottenuti nelle adiposità in quanto che tutti gli autori (Keith, Geraghty, Rowntree, Gryeshach, Mendershausen, Eherrfeld) sono d'accordo nel ritenere che la massa del sangue si presenti in esse fortemente diminuita; dai risultati precisi di Keith si conclude che queste forti diminuzioni subiscono notevoli variazioni specie in rapporto al grado di adiposità, nel senso che più l'adiposità è accentuata e più la massa del sangue riesce impiccolita. Però si sa che il tessuto grassoso è in genere scarsamente irrorato, ed è opportuno osservare che in questi casi viene ad alterarsi il rapporto peso corporeo: massa del sangue che s'è preso come termine di confronto nell'uomo normale; quindi riesce impreciso paragonare ancora la massa del sangue al peso del corpo se si tratta di individui adiposi nei quali la constatazione di una massa ematica diminuita resta soggetta a limitazioni di interpretazione.

A provare squilibri realmente positivi di massa del sangue, oltre quelli già citati, restano i lavori di V. Brown che ha prodotto nel cane una pletora reale di plasma sperimentale, con l'aumento perfino del 50 % del valore originario, e quelli di Villa che trovò nei diabetici, dopo l'iniezione sottocutanea di 50 unità di « insulina » una diminuzione di massa del 12 % e nel sano del 10 % circa; tali diminuzioni sono interpetrate dall'A. come influenza diretta dell'insulina sul ricambio idrico dei tessuti.

*
* *

Concludendo: il metodo del rosso congo per la misurazione della massa del sangue è ormai provato dal moltiplicarsi delle ricerche come il migliore e l'unico applicabile su vasta scala fra le ricerche cliniche. Esso riesce innocuo e di facile applicazione nell'uomo.

Nella determinazione colorimetrica è necessario però tener conto di tre fattori essenziali: 1) che la tonalità del colore viene a sommarsi al colorito naturale del plasma o del siero di sangue; 2) che il siero od il plasma possono di per sè, per molteplici cause fisiologiche e patologiche, subire nei vari individui modificazioni di colorito e di trasparenza; 3) che mezzi colorati di una determinata densità vanno comparati nelle stesse condizioni di composizione o per lo meno attraverso uno spessore costante dei solventi, acciocchè si possa apprezzare esclusivamente la variazione del componente colore aggiunto.

A queste necessità non risponde l'uso di un comune colorimetro e si rende

necessaria una modifica che permetta di tener conto in tutto od in parte dei fattori su esposti. Secondo lo schema enunciato da Lampe la realizzazione pratica da noi raggiunta costituisce una utile modificazione.

Dal punto di vista conclusivo sull'esito di tante ricerche si può dire che lo studio del sangue in condizioni normali e patologiche, con la misura della sua massa, la misurazione costante del rapporto tra plasma e cellule ematiche, uniti al controllo refrattometrico del siero ed al conteggio dei gl. r. circolanti per mmc., offra campo ad alcune considerazioni e modifichi alcune suggestive concezioni.

Infatti ciò che si può osservare con uno sguardo comparativo ai risultati di tante ricerche, si compendia nel fatto che la massa del sangue di un uomo adulto, sarebbe rappresentata da un valore che andrebbe stabilendosi man mano attraverso la crescenza, con delle cifre e dei rapporti cui è molto difficile assegnare un valore costante, ma che dai risultati ottenuti in genere sui lattanti e bambini, si presentano le più variabili e perciò male riferibili al coefficiente peso o superficie del corpo, come si fa invece per l'adulto.

Questo valore che rappresenta la massa ematica elaborata e proporzionata dall'organismo per le esigenze nutritive dei singoli apparati, una volta che ha raggiunto un indice pressochè stabile, varia difficilmente nel suo complesso, nè le malattie, sempre tenendo conto delle esigenze nutritive aumentate o diminuite con espressione nel peso e nello stato di nutrizione generico dei tessuti, riescono in genere a scuotere questo valore quantitativo che si è « relativamente standardizzato ». Potranno verificarsi delle eccezioni, che però da un esame accurato dei più attendibili risultati ottenuti da moltissimi AA. con l'uso dei metodi più adatti, non sembrano essere molto frequenti, e nella conclusione è quindi necessario tener conto di ciò che è dimostrabile dal complesso delle ricerche.

Passammo in rassegna la policitemia, le malattie renali, le anemie secondarie, l'anemia perniciosa, le adiposità, la malaria, e mai fu possibile parlare di una costante grossolana variazione di massa ematica in toto; che se pure un aumento si può verificare nella gravidanza e nei bambini in rapporto ai bisogni fisiologici, ed una diminuzione passeggera si può provocare subito dopo il salasso e col trattamento insulinico, ciò non basta a modificare il concetto tutt'ora esposto, anche considerando il diverso significato che in questi casi avrebbero delle variazioni di massa.

Infine è logica conseguenza il dover segnalare l'importanza della misurazione del rapporto tra plasma e gl. rossi nello studio delle anemie, in quanto che esso si presenta il più costantemente variabile e ci può dare « ex se » un'idea delle condizioni del sangue e della circolazione; misurazione che va corredata dal conteggio e dalla determinazione volumetrica del gl. rosso anche per quanto riguarda la possibilità che tale rapporto possa essere influenzato dal volume degli elementi stessi, se si pensa che in qualche caso è facile riscontrare una notevolissima percentuale di elementi più voluminosi del normale. Il controllo refrattometrico del siero per la misura del contenuto di albumine e la determinazione della massa totale corredano un esame completo di sangue e confermano i risultati delle precedenti ricerche.

Roma, 30 luglio 1927.

BIBLIOGRAFIA.

ARNOLD, CARRIEB, SMITH, WIPPLE. *Blood volume Studies.* Americ. Journal of Physiol, n. 2, 1921, pag. 313-322.
BAKWIN a. RIVKIN. Americ. Journ. of dis. of Children, vol. 27, n. 4, 1924.
BENNHOLD. Deut. Arch. f. klin. Med., Bd. 142, 1923.
BROWN and KEITH. *Blood and Plasma volume in Obesity.* Arch. of Intern. Med., vol. 33, n. 2, p. 217, 1924.
BROWN a. ROWNTREE. Ibid., vol. 35, n. 1, 1925.
CIPRIANI. Cuore e circolazione, 1924.
CIPRIANI e DOMINICI. *La misura della massa totale del sangue in Clinica.* Arch. Scienze Mediche, anno XLIX, n. 3, 1927.
DUBOIS a. DUBOIS. Arch. of. Intern. Med., vol. 17, pag. 863, 1916.
GREPPI. Klinische Woch., 15-1-1926.
GREPPI e RATTI. Cuore e circolazione, pag. 375, 1924.
GRIESBACH. Deut. med. Woch., 1921, n. 47.
HALDANE, KAY, SMITH. Journal of Physiol, vol. 59, parte 2/3, 1924.
HALDANE a. SMITH. Journal of Physiol, 1900.
HARRIS. B. Journ. of exp. Path., 1920, n. 1.
ID. Ibid., 1920.
HERZFELD. Münch. med. Woch., 1922, n. 39.
HOOPER, SMITH, BELT, WHIPPLE. Am. Journ. of Physiol, vol. 51, 1920.
KABOTH. Zentralbl. f. Gynäk., 1923, n. 13
KEITH, ROWNTREE, GERAGHTY. Arch. Int. Med., v. 16, 1915, pag. 457.
KOCH, JACOBOVITS. Klin. Woch., 1922, n. 51.
LAMPE. Deutsche Med Woch., S. 181, 1925.
LEE a. WHIPPLE. American Journal of Physiol., vol. 56, pp. 328-335, 1921.
LINDER, LUNDSGAARD, VAN SLYKE and STILLMANN. Xourn. of exp. Med., vol. 39, p. 921, 1924.
LOEWY. Berl. Klin. Woch., S 1393, 1909.
LUCIANI. Trattato di fisiologia. Editore.
LAQUER. Klin. Woch., 1924, n. 1.
MENDERSHAUSEN. Zeit. f. Klin. Med., Bd. 97, 1923.
MEYER-BISCH u. LAMPE. Zeitschrift f. d. ges. experim. Med., Bd. 43, S. 761, 1924.
MORAWITZ. In MOHR-STAEHELINS. Handbuch: « Blutkrankheiten ».
MORAWITZ u. SIEBECK. Arch f. Experim. Path. und Pharmak., Bd. 59, 1908.
MOSCATI e NAPOLITANO. Riforma medica, n. 19, pag. 435, 1922.
NAEGELI. Blutkrankheiten und Blutdiagnostik.
NEUBAUER. Deut. med. Woch., 1923, n. 16.
PLESCH. Zeitschrift f. klin. Med., Bd. 63, S. 472, 1907
ID. Zeitschrift f. experim. Pathol. und Therapie, 1909.
ID. Zeitschrift f. klin. Med., Bd 93, H. 4-6, S. 241, 1922.
RATTI. Archivio di Patologia e Clinica medica, fasc. I, voll IV, 1925.
SAHLI. *Klinische Untersuchungensmethoden.*
SEYDERHELM u. LAMPE. Zeitschrift f. d. ges. exp. Med., Bd. 30, S. 403.
ID. ID. Ibid., Bd. 39, 1922; Bd. 35, 1923; Bd. 41, 1924.
ID. ID. Deutsche med. Woch., n. 32, 1923.
ID. ID. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 98, S. 430, 1924.
ID. ID. Klinische Woch., n. 49, S. 2359, 1925.
SEYDERHELM. Zeit. f. Klin. Med., Bd. 98, 1924.
SMITH. Am. Journ. of Physiol., v. 51, 1920.
STARK u. SONNENFELD. Münch. med. Woch., n. 39, 1922.
TARCHANOW. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol., Bl. 23, S. 548, 1880.
VILLA. Klinische Woch., n. 43, S. 1949, 1924.

Roma, 1929 - Stab. Tip. Armnai di M. Courrier. V. ASCOLI, dir. e resp.

Anno XXXVI Roma, 1° Febbraio 1929 Num. 2

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal Prof. V. ASCOLI
R. ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal Prof. ANTONIO DIONISI

Contributo sperimentale allo studio dell'ittero da stasi.

Dott. LUDOVICO PATERNI, aiuto medico degli Ospedali di Roma.

Lo scopo del presente lavoro è quello di portare un contributo alle conoscenze sull'ittero da stasi, e più particolarmente:

1) studiare in via sperimentale nei cani con legatura del coledoco il comportamento istologico ed il valore fisiopatologico del sistema reticolo endoteliale epatico e splenico;

2) osservare il comportamento dell'ittero nel fegato e nel sangue degli stessi animali, con legatura del coledoco associata o no a splenectomia e con legatura di alcuni dotti epatici;

3) studiare le alterazioni del fegato e della milza, determinate da queste condizioni sperimentali, anche nei riguardi dell'eventuale stabilirsi della cirrosi biliare;

4) rivedere, in base ai dati ottenuti, i concetti patogenetici dell'ittero da stasi.

*
* *

Non saprei accingermi al compito prefissomi senza avere riassunto ed aggiornato quella che è la questione di base per qualsiasi studio e discussione sugli itteri: la questione della genesi della bilirubina.

Le numerose indagini che, con i loro risultati più o meno discordi, hanno alimentato la secolare discussione, possono essere raggruppate nelle tre seguenti categorie:

I. Indagini sulla bilirubinogenesi dopo aver cercato di diminuire o sopprimere la funzione dell'apparato reticolo-endoteliale.

II. Indagini sul comportamento della bilirubinogenesi dopo soppressione della funzione epatica.

III. Indagini dirette sulla funzione bilirubinogenetica del fegato e del sistema reticolo-endoteliale estraepatico.

I. Categoria. — Si è cercato di diminuire la funzione del sistema reticolo-endoteliale col blocco, con la splenectomia o con ambedue i procedimenti associati. In animali così trattati si è indagato sull'andamento dell'ittero della cute e del sangue, oppure sul quantitativo di pigmenti emessi dal fegato (fistola della cistifellea) dopo avvelenamento emolitico e dopo iniezioni endovenose di emoglobina.

Astrazione facendo dalla questione di principio sulla capacità del cosidetto blocco a bloccare veramente le funzioni del reticolo, i risultati ottenuti sono in maggioranza concordi nell'affermare l'importanza del sistema reticolo endoteliale per lo sviluppo dell'ittero emolitico sperimentale negli uccelli (Lepehne, Eppinger, Marin, Galiffi); nei mammiferi, invece, segnatamente nei cani, ai risultati favorevoli al reticolo endotelio di Eppinger, Lepehne, Elek, Marin, si oppongono i risultati assolutamente contrari di Gilbert e Chabrol, Bieling e Isac, Greppi, Romagnolo, M. Ascoli.

Non mi risulta che prima del presente lavoro siano state svolte altre ricerche, oltre quelle del Galiffi, sull'importanza del reticolo in genere e della milza in ispecie, per l'origine ed il decorso dell'ittero da stasi.

Il Galiffi, nell'Istituto di Dionisi, osservò che la distruzione della milza nei piccioni impedisce lo stabilirsi dell'ittero per legatura del coledoco; negli stessi animali la legatura del coledoco induce notevoli alterazioni nella milza, che assume una struttura endotelioide, tipo Gaucher; con tale trasformazione della milza coincide una diminuzione, fino a scomparsa, della tinta itterica.

Alle indagini di questa prima categoria non è stata accordata, fino a questi ultimi anni, che scarsa importanza nei riguardi della bilirubinogenesi: anche se fosse stato concordemente dimostrato un rapporto evidente e costante tra reticolo extraepatico ed ittero, la semplice funzione emocateretica sarebbe

bastata per dare ragione sufficiente di tale rapporto e nulla avrebbe autorizzato a dedurre l'esistenza anche di una funzione biligenetica.

Recenti lavori, che stanno per essere riferiti (Mann, Magath, Rich, Makino), tendenti a dimostrare l'esistenza di questa funzione, hanno restituito alle indagini summenzionate notevole parte del loro valore in questo senso.

II. Categoria. — A questa appartengono le classiche ricerche di Minkowski e Naunyn sulle oche senza fegato, avvelenate con idrogeno arsenicale; le ricerche di Hern sui piccioni, quelle di Kunde, Müller e Moleschott sulle rane. In nessuno di questi animali epatectomizzati si potè dimostrare formazione di pigmenti biliari; solo nelle oche di Minkowski fu qualche volta trovata traccia di bilirubina nelle urine. Questa traccia fu spiegata con lo spandimento di bile nel peritoneo durante l'operazione, con un riassorbimento della bile rimasta nell'intestino, ma sopratutto con la presenza di frammenti di fegato rimasti inevitabilmente *in situ* intorno alla vena cava, per l'intimità dei rapporti di questa con l'organo estirpato. Fu unanimemente dedotto che senza il fegato non si formano pigmenti biliari e ancora, da molti autori, che le cellule epatiche sono le sole fabbricatrici della bile. Tali concetti rimasero dominanti nel campo della patologia nonostante i successivi lavori di Löwith e le critiche di Aschoff.

MacNee, nel laboratorio di Aschoff, ripetendo nel 1913 le esperienze di Minkowski, potè dimostrare più frequente e più notevole traccia di pigmento biliare nelle urine dei suoi animali; ma le discordanze tra Minkowski e MacNee non stanno tanto nei risultati delle esperienze, quanto nelle deduzioni tratte da quelli.

MacNee, per spiegare il pigmento biliare nelle urine, negò ogni importanza alle cause già invocate da Minkowski e dai suoi seguaci compreso il frammento di fegato rimasto intorno alla cava (per la sua esiguità e per la brevità del tempo di sopravvivenza degli animali). Ritenne invece che si trattasse di pigmenti originati da elementi cellulari, risiedenti specialmente nella milza o nel midollo osseo, e analoghi alle cellule di Kuppfer. Nei controlli, infatti, con semplice avvelenamento di idrogeno arsenicale, le cellule di Kuppfer apparivano in grande attività fagocitaria e cariche di pigmento biliare; elementi simili alle Kuppfer per attività fagocitaria e contenuto in pigmenti, si trovavano — sebbene in minor numero — nella milza, midollo, ecc.

Doveva dedursi, secondo MacNee, che negli animali epatectomizzati e avvelenati emoliticamente, la mancanza di un ittero evidente fosse dovuto alla assenza delle cellule di Kuppfer, e la minima quantità di pigmento biliare che si poteva mettere in evidenza nelle urine di questi stessi animali, era in rapporto agli elementi extraepatici affini alle Kuppfer.

Le deduzioni di MacNee lasciarono però scettici la maggior parte degli studiosi; venne considerata come priva di dimostrazione la presenza del pigmento biliare nelle cellule di Kuppfer e le inclusioni di emazie e di pigmento ferrico furono ascritte alla semplice funzione emocateretica di esse.

Miglior fortuna ebbero le quasi contemporanee esperienze di Whipple ed Hooper col metodo dell'« head-thorax circulation ». S'intendeva con questo metodo operativo stabilire nei cani una circolazione cefalo-toracica, con completa esclusione del fegato.

Veniva eseguita, a questo scopo, una doppia legatura dell'aorta (appena al disotto della succlavia e in corrispondenza del tronco celiaco incluso) e legatura della cava subito al disopra del diaframma; per impedire circoli collaterali, venivano legati anche i vasi mammari ed erano passate legature metalliche attraverso i muscoli addominali lungo i margini costali.

Nei cani così operati, dopo iniezione in circolo di emoglobina, era possibile, secondo Whipple ed Hooper, non solo dimostrare bilirubinemia, ma anche osservare un ittero netto della testa e del torace.

Tali risultati, riguardati per vari anni l'*experimentum crucis* in favore di una bilirubinogenesi extraepatica, furono completamente demoliti una diecina di anni dopo.

Non soltanto Rich, McNee, Prusick, non poterono in primo tempo confermare i risultati dei suddetti autori, ma Rich diede successivamente la completa dimostrazione della insufficienza del metodo: l'A. potè impregnare facilmente il reticolo del fegato con inchiostro di Cina iniettato dalla giugulare in animali operati secondo il metodo dell'« head-thorak circulation ». L'impregnazione mancava se all'operazione suaccennata era stata aggiunta la legatura dei vasi diaframmatici. Risultava evidente che con il metodo di Whipple ed Hooper il fegato rimaneva ancora connesso alla circolazione generale, mediante i vasi diaframmatici.

In quello stesso lavoro Rich tenta un suo primo metodo di estirpazione del fegato, associata alla estirpazione degli altri organi addominali, previa legatura dell'aorta sottodiaframmatica; ma, benchè gli animali sopravvivessero per varie ore, non si potè mettere in evidenza alcuna presenza di bile nel sangue.

Rich concluse la sua serie di esperienze (1923), riaffermando che, senza il fegato, non si formano pigmenti biliari.

Più recentemente Makino confermò pienamente la critica di Rich al metodo dell'« head-thorax circulation ».

Col lavoro di Rich sembrò di nuovo e definitivamente caduta la dottrina di una genesi extraepatica della bile e dinanzi alla demolizione dei risultati di Wipple e Hooper assunsero importanza notevolissima le esperienze di Sormani, che avevano già avuto nel 1922 autorevole conferma nelle comunicazioni di Retzlaff, al Congresso della Società di Medicina Interna di Germania.

Sormani aveva operato nei cani l'anastomosi porta-cava col metodo di Perroncito (anastomosi termino-laterale) e in secondo tempo aveva legato l'arteria epatica; avvelenati poi gli animali con idrogeno arsenicale, non aveva rinvenuto nè ittero, nè bilirubinemia. Retzlaff, a sua volta, non aveva tro-

vato bilirubinemia in cani operati con fistola alla Eck e quindi avvelenati con toluilendiamina.

Già, però, in America nel 1921, in una breve comunicazione all'Am. Med. Assoc., Mann e Magath avevano richiamato l'attenzione sul reperto di un ittero evidente in cani epatectomizzati con un nuovo metodo operativo (1), da loro istituito. Altri lavori degli stessi autori confermarono il fenomeno, che si rendeva più che mai evidente se veniva iniettata nelle vene soluzione di emoglobina.

I risultati di Mann vennero ulteriormente confermati da Bickel (1923) e da Makino (1924) che seguirono lo stesso metodo e altra conferma ancora fu data nel 1925 da Rich con un nuovo metodo operativo.

Con questa nuova serie di esperienze Rich, nonostante le sue precedenti conclusioni, diviene uno dei più strenui sostenitori della possibile genesi extraepatica del pigmento biliare.

Tanto il metodo di Mann, come quello di Rich, si propongono l'estirpazione completa del fegato, escidendo con quest'organo il tratto di vena cava che ha con esso stretti rapporti, onde evitare la persistenza di frammenti epatici intorno al vaso. Con ambedue i metodi, inoltre, è evitata la legatura dell'aorta addominale che, se è necessaria per impedire la grave congestione della metà inferiore del corpo, conseguente alla chiusura della cava inferiore, determina una restrizione del circolo troppo grave agli effetti dei risultati delle esperienze.

---

(1) Comunicato nel maggio 1920 a Chicago, presso l'American Society of Physiology, dapprima adoperato per ricerche sul ricambio ureico.

Nello stesso anno l'estirpazione totale del fegato nei cani fu operata in Italia da Perroncito per ricerche sulla ureogenesi. Il suo metodo consiste: anastomosi termino-laterale portacava. Dopo guarigione dell'animale legatura dell'arteria epatica e del coledoco, asportazione del fegato, escidendolo lobo per lobo previa legatura di tutti i vasi nel punto d'innesto dei singoli lobi a ridosso della cava.

Metodo di Mann:

1) Fistola di Eck inversa, cosidetta perchè dopo l'anastomosi laterale della porta con la cava, viene legata la cava invece della porta. Il sangue della metà inferiore del corpo viene convogliato nel fegato, ma per le difficoltà che una così notevole massa di sangue incontra nella circolazione intraepatica, essa si avvia dal sistema portale, per le opportune connessioni, al sistema dell'azigos e mammarie interne.

2) Legatura successiva della porta. Tutto il sangue della metà inferiore del corpo segue allora il circolo vicario già avviato per l'azigos e mammarie interne.

3) Dopo alcuni giorni estirpazione del fegato.

Metodo di Rich (1925):

1) Legatura della cava inferiore tra le vene renali e la spermatica destra; legatura della spermatica sin. al suo imbocco nella vena renale sin. Sviluppatosi in 6-7 giorni un circolo collaterale per provvedere allo scarico del sangue venoso degli arti inferiori:

2) legatura del tronco celiaco delle arterie mesenteriche e renali. Legatura dei vasi dell'ilo del fegato, legatura della cava subito sotto il diaframma, legatura del cardias e asportazione totale del fegato e di tutti gli altri visceri addominali, compresi i reni.

Rich infatti aveva già tentato, come abbiamo visto, nel 1923, un altro metodo di estirpazione del fegato col relativo tratto di cava ed esclusione circolatoria della metà inferiore del corpo, ma senza alcun risultato in favore alla genesi extraepatica della bile.

La genialità dei due metodi sta appunto nel far precedere l'epatectomia da operazioni preparatorie, atte a sviluppare un circolo vicario rispetto alla cava e capace di provvedere allo scarico del sangue venoso della metà inferiore del corpo. Il circolo vicario è ottenuto sempre per le azigos e mammarie interne.

Negli animali epatectomizzati fu dimostrata bilirubinemia più precoce ed intensa se si iniettava in circolo emoglobina; Mann inoltre osservò urina itterica dopo 5h; plasma sanguigno colorato in giallo dopo 3-6 ore e ittero delle sclere dopo 16 ore. Il tempo di sopravvivenza massimo fu, per gli animali di Mann, 25 ore; per gli animali di Rich, 10 ore.

È possibile dunque dimostrare negli animali epatectomizzati, fin dalle prime ore dell'operazione, una formazione di pigmento biliare, purchè, aggiunge Rich, si mantenga in circolazione tutto il sistema muscolo-scheletrico dell'organismo. Questa formazione extraepatica della bilirubina tuttavia — come affermano concordemente Mann, Rich, Makino — non costituisce nell'organismo normale la principale sorgente della bilirubina. Essa non fornisce, secondo i calcoli di Makino, che da 1/5.5 a 1/3.5 della bilirubina totale; tutto il resto deriva essenzialmente dal fegato.

A queste stesse conclusioni portarono, per altra via, le due serie delle recentissime esperienze di M. Ascoli (1928). Nella prima serie (Ascoli e Fioretti) gli autori propongono di osservare l'importanza del fegato nell'assorbimento dell'emoglobina disciolta e iniettata nell'animale. Le esperienze furono eseguite su cani con sola nefrectomia bilaterale, su cani con nefrectomia bilaterale, fistola alla Eck e legatura della porta, e su cani con nefrectomia bilaterale, fistola alla Eck, legatura della porta e dell'arteria epatica.

Saggiando con cura in questi animali il contenuto emoglobinico del siero, dopo le dette iniezioni di emoglobina disciolta ,gli autori hanno osservato che il fegato è l'organo di fondamentale importanza per l'assunzione ed elaborazione dell'emoglobina circolante.

La seconda serie di esperienze di M. Ascoli (Ascoli e Malagò) va compresa nella categoria seguente.

III. Categoria. — Alla terza categoria appartengono le indagini rivolte direttamente alla bilirubinogenesi epatica ed extraepatica; esse possono suddividersi nei seguenti sottogruppi:

a) *Indagini sulla formazione di pigmenti biliari negli ematomi (Wirchow, Froin, Guillain, Widal), nei versamenti emorragici delle cavità sierose, naturali o artificialmente provocati, (van den Berg, Whipple ed Hooper, Zoja, Leschke).* Da tali studi risulta la possibilità di provocare pigmentazioni itteriche per riassorbimento di stravasi sanguigni e di trovare pigmento

simile alla bilirubina in versamenti pleurici e peritoneali in quantità notevole e superiore a quella contenuta nei sangue circolante. L'interpretazione di una genesi locale di questo pigmento biliare fu contradetta dalle esperienze di Sormani, il quale vide come non si produceva bilirubinuria nei cani, dopo introduzione di sangue nel peritoneo ,se prima erano stati operati di fistola alla Eck e legatura dell'arteria epatica.

Le esperienze di Sormani avvalorarono le vedute già in precedenza espresse da Cavazza, che cioè negli stravasi sanguigni non si tratti di formazione locale di pigmenti, bensì di trasporto secondario dal fegato.

b) *Indagini sulla produzione di pigmenti biliari in culture di tessuti in presenza di emazie o di emoglobina.*

Un tale metodo è stato adoperato per primo da Rich e non mi risulta che sia stato seguito da altri autori. Secondo la comunicazione presentata nel maggio 1924 al « The Johns Hopkins Rexarch Society » sarebbe possibile, in fagociti di origine mesodermica, coltivati con qualsiasi tessuto, seguire al microscopio il processo biologico dalla fagocitosi dei globuli rossi, fino alla formazione di pigmento biliare, che si presenta come cristalli rombici o aghiformi ,simili alla ematoidina, o come diffusa « bright green biliverdin ».

Questi pigmenti intracellulari avrebbero tutte le proprietà fisiche e chimiche dei pigmenti biliari e potrebbero essere formati anche dai monociti del sangue. A lato di tali pigmenti bene individuabili se ne vedrebbero formare altri, capaci di dare le reazioni del ferro e altri ancora incapaci di dare e le reazioni del ferro e quelle della bile: questi ultimi sono considerati dall'autore come uno stadio intermedio. Mai diedero formazione di pigmento cellule di origine ecto- o entodermica.

c) *Indagini sul pigmento biliare nel sangue circolante nella milza.*

Alcune ricerche sono state fatte in casi umani di ittero emolitico o anemia perniciosa, sul sangue estratto dai vasi splenici, in autopsia o durante l'operazione di splenectomia. In numerosi di questi casi il contenuto di bilirubina del sangue della vena splenica, fu trovato superiore a quello della arteria splenica o del circolo generale (van den Berg, Snapper, Kaznelson, Rosenthal, Rich, Omodei-Zorini).

In circolazione artificiale con emoglobina, la milza di cane darebbe formazione di bilirubina, secondo Ernest e Szappayos; avrebbero avuto invece risultato negativo Romagnolo e De Nunno. Mann, Sheard, Bollmann e Boldes (1926), col metodo di dosaggio spettrofotometrico, trovarono che nel sangue della vena splenica del cane esiste un tasso di bilirubina quasi costantemente superiore a quello del sangue dell'arteria splenica e del sangue arterioso generale; la bilirubina del sangue venoso, proveniente dalla milza, aumenta notevolmente iniettando emoglobina nell'arteria splenica. Tali fenomeni furono osservati quasi costantemente, ma sempre variabilissimi nella loro intesità, tra animale e animale.

Ascoli M. con la spettrofotometria, Ascoli e Malagò con i metodi di dosaggio di Ernest e Foerster e di v. den Bergh trovarono che nel cane normale il massimo contenuto in pigmento biliare si trova nel sangue della vena splenica e femorale. Tale contenuto è notevolmente superiore a quello del sangue delle arterie.

Nei cani nefrectomizzati e iniettati endovenosamente con emoglobina, o avvelenati con pirodina, il maggior contenuto di bilirubina si trova nel sangue delle soprepatiche.

d) *Indagini sul pigmento biliare nel sangue circolante nel midollo.*

Mann, Sheard, Bollman e Boldes (1926) estesero al midollo le ricerche eseguite nella milza e anche qui trovarono costantemente maggior concentrazione di bilirubina nel sangue refluo dalla tibia del cane, rispetto al sangue arterioso, e accentuazione del fenomeno dopo iniezione di emoglobina.

e) *Indagini dirette sulla bilirubinogenesi epatica* con dosaggi quantitativi dei pigmenti nel sangue in esso circolante o nella bile fluente da fistola biliare, dopo iniezione di emoglobina o dopo avvelenamenti emolitici.

Qui i ricercatori (Gilbert, Chabrol, Benard, Greppi, De Nunno, M. Ascoli, etc.), sono stati tutti d'accordo nell'assegnare al fegato importanza fondamentale sulla genesi del pigmento biliare.

f) *Indagini morfologiche sulla bilirubinogenesi epatica.*

Sono state rivolte essenzialmente allo scopo di conoscere quanta parte nella detta funzione spetti alle cellule parenchimali e quanta alle cellule di Kuppfer.

Il metodo prevalentemente usato è quello dei soliti avvelenamenti emolitici o delle iniezioni di emoglobina. Tra i nomi di coloro che si occuparono di queste ricerche, primeggiano quelli di Minkowski e Naunin, Aschoff, Lubarsch, MacNee, Eppinger, Fiessinger e Noel, Kanner, ecc.; recentemente importanti contributi furono portati da Florentin, Heinrichsdorf (1924), Kodama (1925), Hiyeda (1925).

I fautori delle cellule epatiche si sono studiati sopratutto di muovere obiezioni, contro le interpretazioni della scuola di Aschoff, segnatamente di McNee, ai reperti morfologici delle cellule di Kuppfer, consecutivi ad avvelenamenti emolitici, reperti che abbiamo già ricordato.

Noel e Fiessinger hanno cercato con gli stessi metodi di dare la dimostrazione morfologica della biligenesi nelle cellule epatiche. Le loro deduzioni sono state profondamente contradette dalle ricerche di Florentin. Heinrichsdorff, più di recente, con larga messe di osservazioni ed esperienze, ha ripreso il tentativo di Noel e Fiessinger e conclude che le cellule epatiche hanno proprietà fagocitiche per i globuli rossi ed esse sole hanno la funzione di trasformare l'emoglobina in pigmento biliare. Su queste esperienze dovremo ritornare nel corso del lavoro.

Risulta da quanto abbiamo esposto, che numerose esperienze fondate su metodi di indiscutibile valore tendono concordemente a dimostrare l'esistenza di una bilirubinogenesi extraepatica. Tuttavia, gli stessi più strenui assertori di questo fatto riconoscono che la principale importanza per la funzione bilirubinogenetica in condizioni normali e nei mammiferi superiori, spetta al fegato.

Le condizioni degli uccelli sembrano invece alquanto diverse, potendosi più facilmente dimostrare influenze notevoli del reticolo endotelio extraepatico sull'andamento degli itteri sia da stasi che da emolisi (*).

RISULTATI.

Legatura del coledoco.

Saggiando nei cani, con legatura e taglio della porzione duodenale del coledoco, la reazione di V. den Bergh si nota che prima a comparire nel sangue è la R. I., in un tempo che oscilla da 12 a 24 h. dall'operazione. La R. D. compare da 4-6 ore dopo la indiretta, quando questa è ancora assai debole; cosicchè è possibile rilevare in tale periodo la coesistenza di ambedue le reazioni ugualmente deboli, per quanto nette.

Questo dato di fatto è importante a mettersi in rilievo perchè parla decisamente contro il concetto che i due tipi di reazione dipendano dalla concentrazione della bilirubina nel siero (Brulé, Garban, Favilli, ecc.).

Quanto al tipo della reazione diretta, dopo i lavori di Lepehne, si parla comunemente nel cane di reazione bifasica.

Ho osservato che il primo netto viraggio avviene costantemente prima del 25° secondo dall'unione dei vari liquidi; si manifesta con una tonalità rossigna, che raggiunge rapidamente il tipico colore della reazione e quindi si va intensificando fino a raggiungere il massimo in uno spazio di tempo che va da 1 a 4 minuti primi.

(*) Per ragioni di spazio, la Redazione è stata costretta a tagliare dal lavoro originale i protocolli delle esperienze.

Queste, in numero di 20, furono condotte su cani e divise in 3 gruppi. Nel primo venne operata la sola legatura e recisione del coledoco; nel secondo alla legatura e recisione del coledoco venne associata la splenectomia (operata prima, contemporaneamente o dopo); nel terzo gruppo venne praticata la legatura e recisione di alcuni dotti epatici (destro e medio in alcuni casi, in altri destro, medio e rami secondarï del sinistro). Nei varï interventi operativi si ebbe cura di impedire con ogni mezzo l'eventuale ripristino del passaggio della bile dai dotti occlusi nell'intestino.

In tutti gli animali venne seguìto il comportamento dell'ittero sia clinicamente, sia col dosaggio dei pigmenti biliari nel sangue (r. di v. den Bergh e r. di Sabatini), sia con il controllo dei varï pigmenti nelle urine e feci (i varï dati numerici vennero ordinati in apposite tabelle).

Gli animali vennero sacrificati in tempi diversi e diligentemente necroscopizzati (specie nei riguardi di eventuali ripristini dello sbocco della bile nell'intestino). Il fegato e la milza vennero studiati istologicamente anche per il comportamento del pigmento che dà la reazione ferrica (Turnbull).

Ad alcuni animali con legatura del coledoco venne somministrata per varï giorni dieta abbondante di idrati di carbonio e venne osservato istologicamente il comportamento del glicogeno nel fegato (reazione dello iodio).

Piuttosto, quindi, che parlare di *reazione difasica*, io parlerei di *reazione pronta* — in quanto il suo inizio si manifesta prima del 30° secondo (v. den Bergh — *protratta* (non difasica) — in quanto aumenta progressivamente e senza soste.

La R. di Sabatini compare quasi sempre insieme alla R. D.

Il dosaggio della bilirubina eseguito col metodo di v. d. Bergh e con quello di Sabatini, di due ore in due per il primo giorno dalla legatura del coledoco, quotidianamente per i primi 5-6 giorni, quindi a giorni alterni o a più lunghi periodi per il resto della vita dell'animale, permette di costruire delle curve che presentano le seguenti caratteristiche:

La curva sale rapidamente nei primi due o tre giorni del suo decorso, la sua ascesa più obliqua cessa quasi sempre dopo tale periodo. Il resto del tracciato presenta un andamento ad ampie ondulazioni, separate da depressioni talora notevoli, nelle quali raramente la linea può assumere la obliquità del primo tratto.

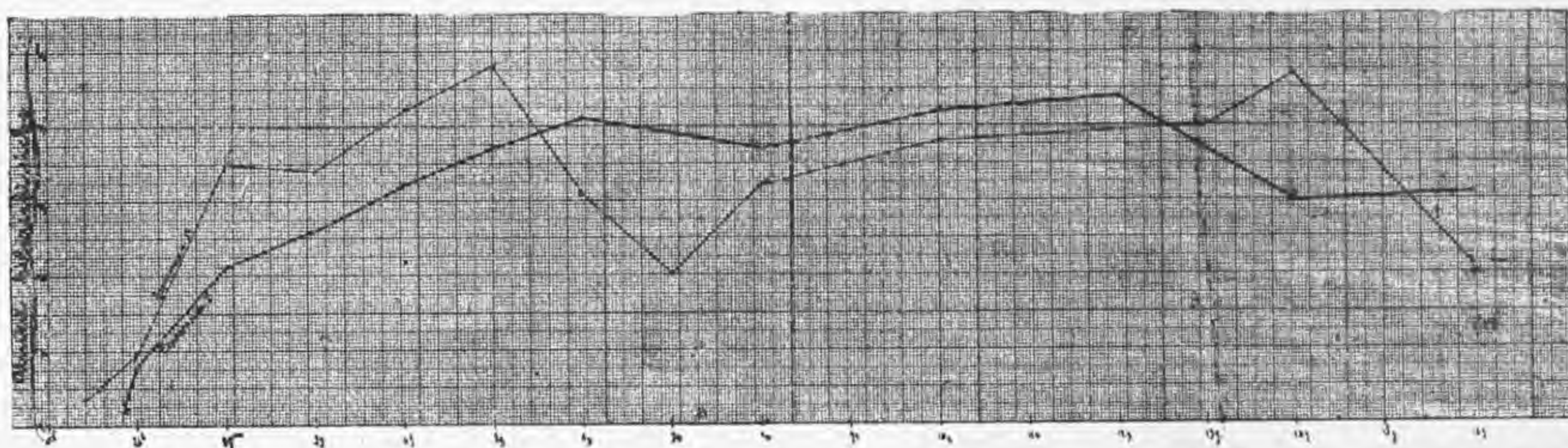



FIG. 1. — Andamento della curva bilirubinemica negli animali della 1ª e 2ª esperienza, secondo il dosaggio con il metodo di V. den Bergh in U. B.

A quali ragioni si deve ascrivere il periodo che intercede fra la ostruzione del coledoco e la comparsa della bile nel sangue, nonchè le oscillazioni che esso presenta da animale ad animale? È noto che tale periodo può essere tanto più ridotto nella sua durata, quanto più vicino all'ilo del fegato si pratichi la legatura; Blumm, con la legatura del coledoco, escissione della cistifellea, asportazione dei reni, vide comparire la R. I. dopo circa un'ora; Mann e collaboratori, nel cane, dopo la legatura alta del coledoco ed escissione della cistifellea col metodo spettrofotometrico videro apparire la bilirubina nel sangue della cava inferiore fin dopo 15 minuti.

Nessun dubbio, quindi, che si debba in gran parte ascrivere all'accumulo di bile nelle vie biliari il periodo di tempo su accennato, e sopratutto all'accumulo nella cistifellea e grosse vie biliari extraepatiche. Le fine vie biliari intraepatiche, come vedremo risultare dai dati istologici delle presenti esperienze hanno in questo senso una importanza minima.

Per quanto riguarda la variabilità di questo periodo intervallare tra legatura del coledoco e comparsa della bilirubinemia, è necessario tener conto di vari fatti.

Lepehne ha osservato nei conigli con legatura del coledoco, una notevole variabilità di dilatazione della cistifellea e grosse vie biliari, nei primi giorni dopo l'operazione.

Per quanto riguarda i cani non è possibile dimostrare con dati precisi tale variabilità (per le differenze di peso e di statura è assai difficile paragonare la dilatazione della cistifellea e grosse vie biliari tra i singoli soggetti); però dalle autopsie eseguite ho riportata netta l'impressione che variazioni individuali, talvolta cospicue, in realtà esistano, pur potendosi affermare che una dilatazione rapida e notevole si verifichi in tutti gli animali dopo l'operazione.

Vanno inoltre ricordati altri coefficienti: la variabilità quantitativa della biligenesi nei singoli animali e il diverso grado di ripercussione subìta da detta funzione a causa dell'intervento operativo: eterenarcosi, digiuno, influenze nervose, ecc.

Istituitasi la bilirubinemia, la rapida ascesa della curva (la quale per i reperti istologici che vedremo in seguito non possiamo imputare alla rottura delle vie biliari intralobulari, come vorrebbero alcuni Autori), dimostra che l'efficienza relativa del compenso, operato dalla dilatazione della cistifellea e grosse vie biliari, subisce una altrettanto rapida diminuzione. Ciò induce a pensare quanto d'altronde confermano i reperti anatomici e cioè che, ad un primo periodo di dilatazione acuta della cistifellea e grosse vie biliari, segua un più lungo periodo di dilatazione lenta e graduale, dilatazione che con tutta probabilità va sempre diminuendo nei periodi più inoltrati dall'operazione. Dopo circa 15 o 20 giorni, infatti, possono la cistifellea e le vie biliari extraepatiche aver raggiunto di già volumi assai vicini a quelli massimi rilevabili in animali vissuti oltre due mesi.

Ma la funzione di compenso delle grosse vie biliari e della cistifellea non deve essere riguardata come una pura azione meccanica di serbatoio; bisogna tener conto altresì (specie nei periodi inoltrati dall'operazione) dei loro poteri di assorbimento, segnatamente dell'assorbimento dell'acqua. È nota a questo proposito l'importanza della cistifellea (Rous e Mc Master) nella concentrazione della bile.

Per convincersi del valore compensatorio di tale assorbimento, basta riportarsi ai protocolli delle esperienze, dai quali si rileva come, specialmente nei periodi avanzati dalla legatura del coledoco, la bile che ristagna nella cistifellea e grosse vie biliari, è densissima, nera, talvolta semisolida, con l'aspetto della posatura di caffè; il suo distacco dalle pareti spesse volte è difficile anche sotto un getto d'acqua potente.

Si potrebbe porre il quesito se, oltre all'acqua, non si assorbano anche altri materiali, compresi i pigmenti. Per quanto riguarda questi ultimi l'assorbimento da parte della cistifellea è stato ammesso da Aschoff e Bacmeister negato da Policard.

Risalendo in alto nel sistema delle fini vie biliari intraepatiche, è molto importante mettere in rilievo gli scarsi segni di ristagno della bile nei dotti biliari interlobulari (accumuli di bile, ectasia, alterazioni dell'epitelio) segni che mancano si può dire completamente nei primi periodi dalla legatura del coledoco.

Ciò significa che la bile fluisce in essi senza notevoli difficoltà e il fenomeno risulta facilmente comprensibile se si pensa che i suddetti condotti si trovano compresi tra il punto di passaggio della bile nel sangue (condotti biliari intralobulari, cellule epatiche) e i grossi condotti biliari, l'azione compensatoria dei quali è stata già discussa.

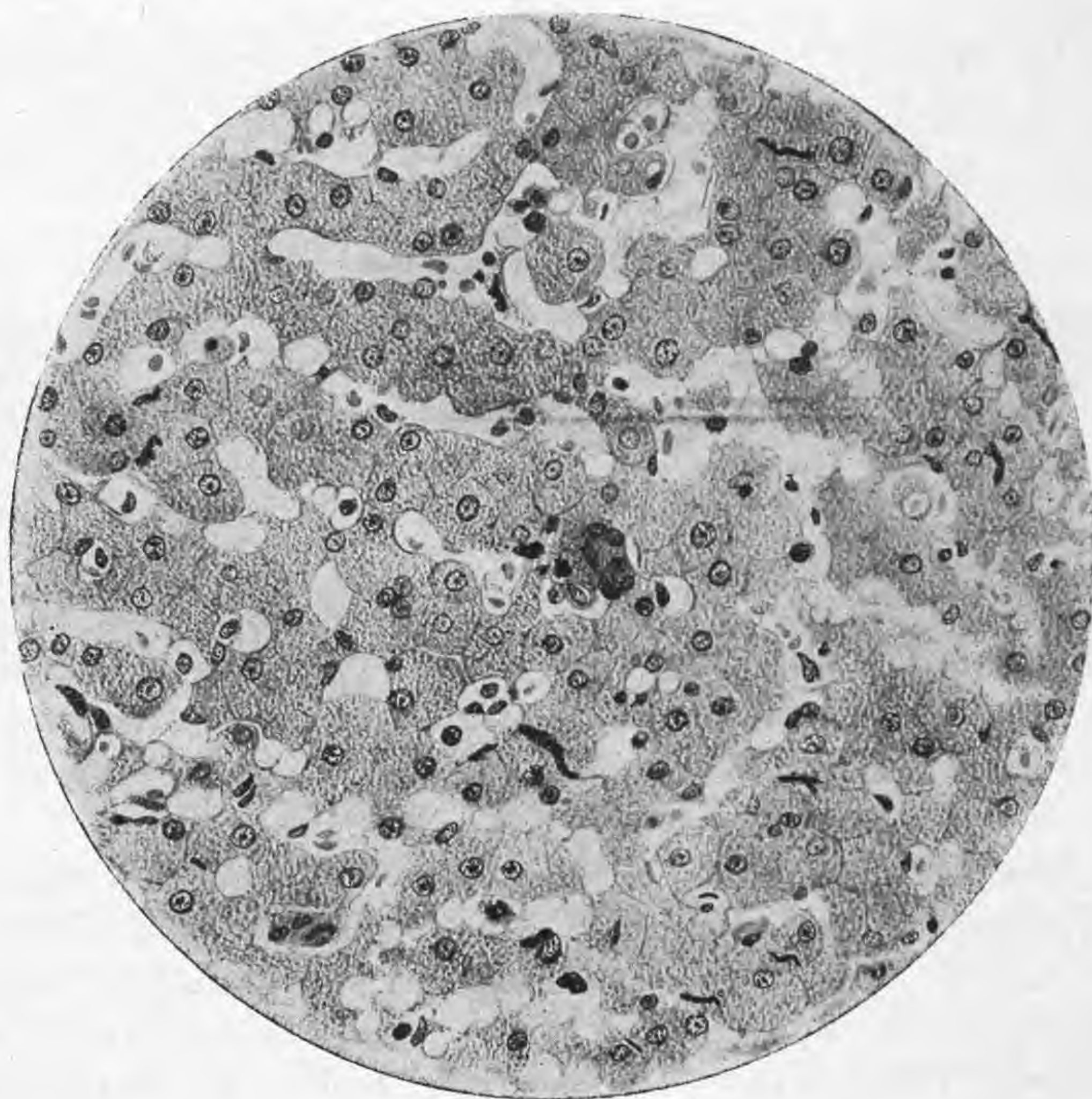



FIG. 2. (Obb. 7', oc. 4 comp.).
ESPERIENZA VIII. — Legatura del coledoco datante da 16 giorni. Cospicua iniezione di bile nella rete citozonale dei canalicoli biliari intralobulari. Non appare iniettato nessun tratto della rete vasozonale.

Per quanto si riferisce al ristagno dei condotti biliari intralobulari, nelle mie esperienze è stata rilevata iniezione di bile della sola rete citozonale (1) anche negli animali vissuti più a lungo.

(1) Brauns chiama rete citozonale quella costituita da canalicoli che circondano cellule e gruppi di cellule, senza rapporti con i vasi sanguigni; rete vasozonale, invece, costituita da sistemi di canalicoli che circondano gruppi più cospicui di cellule, ordinate intorno ad un vaso sanguigno.

La rete vasozonale riceve la bile proveniente dalla citozonale.

Una tale iniezione è stata da me riscontrata molto scarsa al primo apparire della bilirubinemia (2-3 giorni dopo la legatura).

Iniezione cospicua fu rilevata nei periodi più inoltrati dalla operazione ma sproporzioni evidenti tra intensità dell'ittero, tempo trascorso dalla legatura ed entità del ristagno biliare, mi è avvenuto molto spesso di constatarne.

È necessario ripetere a questo proposito che in ogni autopsia eseguita (vedasi metodo sperimentale) venne con cura accertata l'assenza di nuove aperture del dotto coledoco.

Le mie osservazioni collimano con i reperti di Purpura e di Heinrixdorff. Quest'ultimo autore lavorò sui gatti e non ostante la presenza di un ittero spiccato, non trovò che minimi segni di ristagno biliare intraepatico.

Dalle ricerche di Foà e Salvioli, su cani con coledoco legato, risulta che fu riscontrato talvolta ittero notevole della cute e delle urine, con minima o del tutto assente iniezione biliare intraepatica.

In questi animali fu trovata molto spesso una nuova comunicazione del coledoco con l'intestino, ma il punto importante di queste esperienze, non rilevato dagli autori, sta nel come conciliare la presenza dell'ittero con così scarsi o assenti fenomeni di ristagno biliare intraepatico.

Ritorneremo in seguito su questo punto; per ora basta fissare il dato che nell'ittero da stasi sperimentale del cane e del gatto, che più si avvicinano alle condizioni dell'uomo, non sempre esiste un parallelismo evidente tra ittero e ristagno di bile intraepatica.

Eppinger, Abramow, Samoilowicz, Harley e Jagic, sia nell'uomo che negli animali, insistono sul reperto della rottura dei capillari biliari, sotto la pressione determinata dalla stasi.

Sterling e Ogata osservarono questo fatto solo in periodi avanzati dalla legatura del coledoco, quando l'ittero era già da tempo installato; Gerhard, Szubiniski, Tischener, Joannowics non riuscirono a metterlo in evidenza in nessun periodo; eguale risultato negativo si ebbe nelle mie esperienze.

Passando a considerare le condizioni delle cellule epatiche è da rilevare che le loro alterazioni non sono molto cospicue benchè non manchino quasi mai.

Fin dai primi 3-4 giorni dalla legatura del coledoco si possono osservare delle zone di rarefazione per atrofia del parenchima epatico con dilatazione della rete mirabile sanguigna specialmente nelle parti centro-lobulari degli acini. In qualche tratto, in periodi un po' più inoltrati, tali rarefazioni possono quasi raggiungere l'aspetto dell'atrofia rossa.

La vacuolizzazione del protoplasma, osservato da molti autori in quasi tutti gli animali (meno la rana), e che Ogata considera come caratteristica della stasi biliare, fu quasi sempre rilevata, ma non in grado molto notevole e senza punti di predilezione nell'interno dei lobuli.

Hiyeda Kentaro recentemente ha messo in evidenza quella che egli chiama « clarificatio » delle cellule epatiche e che considera come caratteristica della stasi biliare nel cane. Questa alterazione consisterebbe in un

aspetto del protoplasma rimarchevolmente chiaro con scarsa tendenza a colorarsi col ferro-allume eosina di Heidenheim e comparirebbe dopo il ventesimo giorno dalla legatura del coledoco.

A me è talora avvenuto di osservare alterazioni della colorabilità del protoplasma che richiamano la clarificatio di Hiyeda; ma il rilievo non è stato costante nè interessava gruppi cellulari così cospicui da rappresentare alcun che di caratteristico.

La necrosi fu osservata raramente ed in modo parcellare; mai potei rilevare nulla di paragonabile alla necrosi delle cavie e dei conigli (taches claires di Charcot e Gombault, necrosi a reticolo degli autori più moderni).

Le cariocinesi sono state osservate da Canalis, Steinhaus, Pick; io le ho osservate assai raramente ed in ciò confermo i reperti di Ogata.

Abbondante contenuto di grasso mi è stato dato rilevare in un solo caso, nella esperienza VIII; trattavasi di uno degli animali tenuti a dieta ricca di idrati di carbonio dei quali stiamo per parlare.

Per il glicogeno Wittich, Külz e Frerichs osservarono che il contenuto di esso diminuisce nel fegato dopo la legatura del coledoco. Per quanto può valere in questo senso la semplice ricerca istologica basata sulla reazione microchimica della gomma jodata, posso dire di avere trovato abitualmente un contenuto di glicogeno assai scarso nel fegato con coledoco legato, sottoponendo però gli animali operati ad una dieta molto ricca di idrati di carbonio (impasto di latte, farina e saccarosio) ho potuto osservare delle reazioni molto intense e diffuse essendo stati questi animali sacrificati non oltre 16 giorni dalla operazione.

La pigmentazione di bile da parte delle cellule epatiche non è un fenomeno costante in tutti i periodi dalla legatura del coledoco; Purpura in molte sue esperienze non la rinvenne affatto, come non fu rilevata da Kodama nei cani durante i primi giorni dalla operazione. Neppure nei miei animali fu possibile rinvenire cellule epatiche con contenuto biliare nei primi tre o quattro giorni dall'operazione; furono trovate invece nei periodi più inoltrati ma raramente in numero assai cospicuo.

Le cellule epatiche impregnate di bile possono presentare una distribuzione a focolai, che sono generalmente situati verso il centro del lobulo.

Il contenuto di bile da parte di queste cellule può essere sotto forma di gocciole o di granuli; questi talvolta sono allineati in sottili canali molto chiaramente osservabili che, da taluni autori, sono riguardati come la prima origine delle vie biliari.

Il corpo cellulare è arrotondato, molto spesso si scorge un nucleo alterato, deformato, poco colorato; ma tali alterazioni nucleari non sono costanti.

Heinrixdorff, con una assai abbondante messe di osservazioni sull'uomo e su animali con coledoco legato o avvelenati emoliticamente, si propose, con vari e complicati metodi di colorazione, di dimostrare nelle cellule epatiche tutti i processi che dalla fagocitosi dei globuli rossi conducono alla formazione del pigmento biliare.

Ma per quanto il tentativo sia stato tenacemente condotto, basta leggere il lavoro originale per convincersi come l'autore si sia forse un po' troppo fondato su qualche metodo di colorazione dalle cui facili insidie egli stesso mette in guardia, e per notare lo sforzo che egli compie nel qualificare come cellule epatiche elementi che, data la forma del loro citoplasma, del loro nucleo e dati i loro rapporti con i capillari sanguigni, presentano le più strette somiglianze con le cellule di Kuppfer. Queste somiglianze del resto sono dallo stesso autore rimarcate ripetutamente.

La presenza di pigmento biliare nelle cellule di Kuppfer è stata rilevata da numerosi precedenti autori (Ziegler, Szubinski, McNee, Purpura, Ogata, Kodama, ecc.); alcuni di questi rinvennero anche cellule di Kuppfer cadute nel lume dei capillari sanguigni.

Nelle mie esperienze, cellule di Kuppfer con depositi di pigmento biliare, cominciarono a rinvenirsi fin dai primi 2-3 giorni dalla legatura del coledoco; dapprima in numero limitato, successivamente più numerose, si trovarono disseminate senza apparenti punti di predilezione su tutto il lobulo epatico.

Le loro note caratteristiche circa la forma del corpo cellulare sono conservate dapprima assai nettamente; aumentando il loro contenuto in pigmento, questo si accumula al centro, o, come più spesso avviene, verso uno dei poli della cellula, determinando un notevole ingrandimento e arrotondamento della parte; il nucleo assume una posizione più o meno eccentrica. La parte della cellula, povera o priva di pigmento, conserva la sua forma a punta o frastagliata; come rimangono visibili i caratteristici prolungamenti citoplastici. A questi caratteri che permettono quasi sempre di riconoscere la natura di queste cellule, si aggiungono, come dati discriminativi, i loro rapporti con i vasi sanguigni, la loro distribuzione rispetto alle cellule parenchimali.

Il pigmento, anche nelle cellule di Kuppfer, si presenta sotto forma di granuli o di zolle più o meno estese e confluenti, talora accanto a residui di globuli rossi. Qualche volta sono osservabili, nei vari granuli o zolle di una stessa cellula, diverse tonalità del colorito, diverse rifrangenze, quali furono descritte da McNee nelle oche avvelenate emoliticamente.

Tali reperti richiamano quanto Rich dice di avere osservato nei fagociti mesodermici, in culture artificiali di tessuti, con aggiunta di emoglobina (vedasi antefatto).

È importante notare, come è stato già rilevato da Kodama, che una parte dei pigmenti su menzionati dà la reazione del ferro (Turnubull), reazione che vedremo essere presente anche nella milza e che manca invece nelle cellule di Kuppfer di cani normali.

Le cellule di Kuppfer, più o meno ripiene di pigmento, fanno prominenza nel lume dei capillari sanguigni e spesso finiscono per rompersi nell'interno di questi, o addirittura per distaccarvisi e mescolarsi con gli elementi morfologici del sangue, in mezzo ai quali possono ritrovarsi nelle venule centrali. Questo reperto è stato descritto per la prima volta da McNee.

In ripetuti strisci di sangue, prelevati dalla periferia o dal cuore destro, e colorati con ematossilina-eosina, o col metodo di Pappenheim, non mi fu possibile sorprendere alcun elemento riportabile con qualche fondamento alle cellule di Kuppfer, cadute nella corrente venosa epatica. Ciò fa pensare che le dette cellule, vengano in modo rapido disfatte e fagocitate, oppure che cedano prontamente il loro contenuto in bile, continuando a circolare, per un tempo più o meno lungo, come elementi mononucleari, non più identificabili rispetto alla loro primitiva natura.

Quanto alle condizioni dell'interstizio concordemente ai reperti di Foà e Salvioli, Ogata, Purpura ed altri, io non ho trovato che lieve aumento di connettivo giovane intorno agli spazi di Kiernann, solo in animali lungamente vissuti (non meno di un mese e mezzo).

Nella milza anche degli animali vissuti più a lungo non si poterono mettere in evidenza alterazioni ravvicinabili a quelle descritte dal Galiffi, nella milza dei piccioni con legatura del coledoco (struttura endotelioide). Quasi sempre furono presenti nella milza i segni di una eritrocateresi alquanto attiva; le cellule del reticolo spesso presentavano la reazione del ferro; in qualche caso fu rinvenuta una straordinaria abbondanza di megacariociti.

Legatura del coledoco e splenectomia.

Che la splenectomia si eseguisca prima, contemporaneamente o dopo la legatura del coledoco, in nessun periodo essa è capace di influenzare sensibilmente la comparsa, l'andamento, l'intensità della bilirubinemia.

I reperti macroscopici e microscopici del fegato e vie biliari non presentarono alterazioni diverse da quelle già notate nel capitolo precedente per i cani con sola legatura del coledoco.

L'unica nota differenziale, è data dalla presenza nel fegato degli animali smilzati, di speciali infiltrati a focolai, che appaiono specialmente disposti negli spazi di Kiernann, e intorno alle venule centrali, formando mantelli avvolgenti pluristratificati. Essi sono costituiti da elementi rotondi a citoplasma abbondante, basofilo, talora munito di prolungamenti, nucleo con membrana nucleare evidente e con netta distinzione della sua porzione cromatica.

Infiltrati consimili furono descritti per la prima volta nei ratti splenectomizzati da Nishikava e Takagy e interpetrati come neoformazioni di tessuto simile allo splenico in connessione all'alterato ricambio del ferro; anche Guccione recentemente ne descrisse negli animali smilzati e avvelenati con tossici emolitici (pirodina, toluilendiamina, tellurito di potassio).

I miei dati sperimentali dimostrano ancora una volta come, nei mammiferi superiori, l'importanza predominante nella genesi della bilirubina spetti al fegato.

Questi stessi dati raffrontati con quelli ottenuti dal Galifi sui piccioni (vedi pag. 58) dimostrano l'esistenza di differenze tra mammiferi superiori e uccelli, nel valore funzionale del reticolo endotelio extraepatico e segnatamente splenico, rispetto al ricambio del pigmento del sangue e della bile.

Non è possibile stabilire dalle nostre ricerche su quale anello della catena biochimica emoglobina-bilirubina agiscano le dette differenze funzionali.

Legatura di alcuni dotti epatici.

Il fegato del cane è tipicamente diviso in tre lobi principali, ognuno dei quali presenta lobature secondarie più o meno numerose. Il lobo più piccolo è il destro, il cui peso corrisponde ad un po' meno della quarta parte del peso totale dell'organo; gli altri due lobi possono presentare pesi equivalenti; più spesso il lobo sinistro supera più o meno notevolmente il medio.

A ciascun lobo principale è destinato un dotto epatico il quale dotto prima di approfondarsi nel fegato si divide in rami secondari. Il cistico sbocca in genere nel dotto epatico medio.

A queste condizioni tipo (Ellenberg e Brauns), possono presentarsi frequenti e notevoli variazioni individuali; nei cinque cani da me adoperati per questa serie di esperienze, da accurate indagini eseguite durante l'operazione e all'autopsia, risultò che i dotti epatici corrispondevano alle condizioni suaccennate.

Il primo dato che emerge dai risultati di queste esperienze è che, la legatura del dotto epatico destro e medio — cistico compreso — non determinano alcun dimostrabile passaggio di bile nel sangue (reaz. di v. d. Bergh).

La bilirubina, invece, compare nel sangue quando, alla legatura del dotto epatico destro e medio si unisce la legatura di un ramo (il più esterno) secondario del dotto epatico sinistro.

Secondo McMaster e Rous sarebbe necessaria la legatura dei dotti di 3/4 di fegato per avere l'ittero.

Negli animali così operati, e sacrificati da pochi giorni a cinque mesi dopo l'operazione, i dotti legati e recisi, lungi dal presentarsi ingrossati e turgidi al disopra della legatura, apparivano atrofici.

Nelle autopsie eseguite pochi giorni dopo l'operazione, potei ritrovare i nodi di seta serviti per la legatura, senza che i dotti legati e recisi fossero più rintracciabili.

Anche nei due animali operati con legatura del dotto destro del medio e di un ramo secondario del sinistro — quindi con ittero — i dotti legati erano atrofici.

Nasse prima, poi McMaster e Roux avrebbero trovato notevole atrofia e raggrinzamento del parenchima corrispondente ai dotti epatici legati, nonchè processi di ipertrofia compensatoria da parte dei territori epatici non soggetti alla stasi. Carnot e Harvier in calcoli ostruenti singoli rami dell'epatico nell'uomo, trovarono pure estese atrofie e raggrinzamenti dei lobi corrispondenti.

Nei cani da me sacrificati pochi giorni dopo l'operazione, non rinvenni macroscopicamente nessuna evidente atrofia in nessun tratto del fegato. Nei tre cani lasciati vivere più a lungo (da 4-5 mesi) con la legatura del dotto epatico destro e medio, potei osservare una evidente riduzione di volume e di peso del lobo destro la cui superficie si manteneva liscia; il lobo medio invece, più vicino al tessuto epatico non soggetto alla stasi, non presentò alterazioni macroscopiche apprezzabili.

Le alterazioni istologiche rinvenute sono anch'esse di grande importanza.

Nel fegato dei cani con ittero del sangue, constatato con la reazione di v. d. Bergh (legatura del dotto epatico destro, medio, del dotto cistico e del

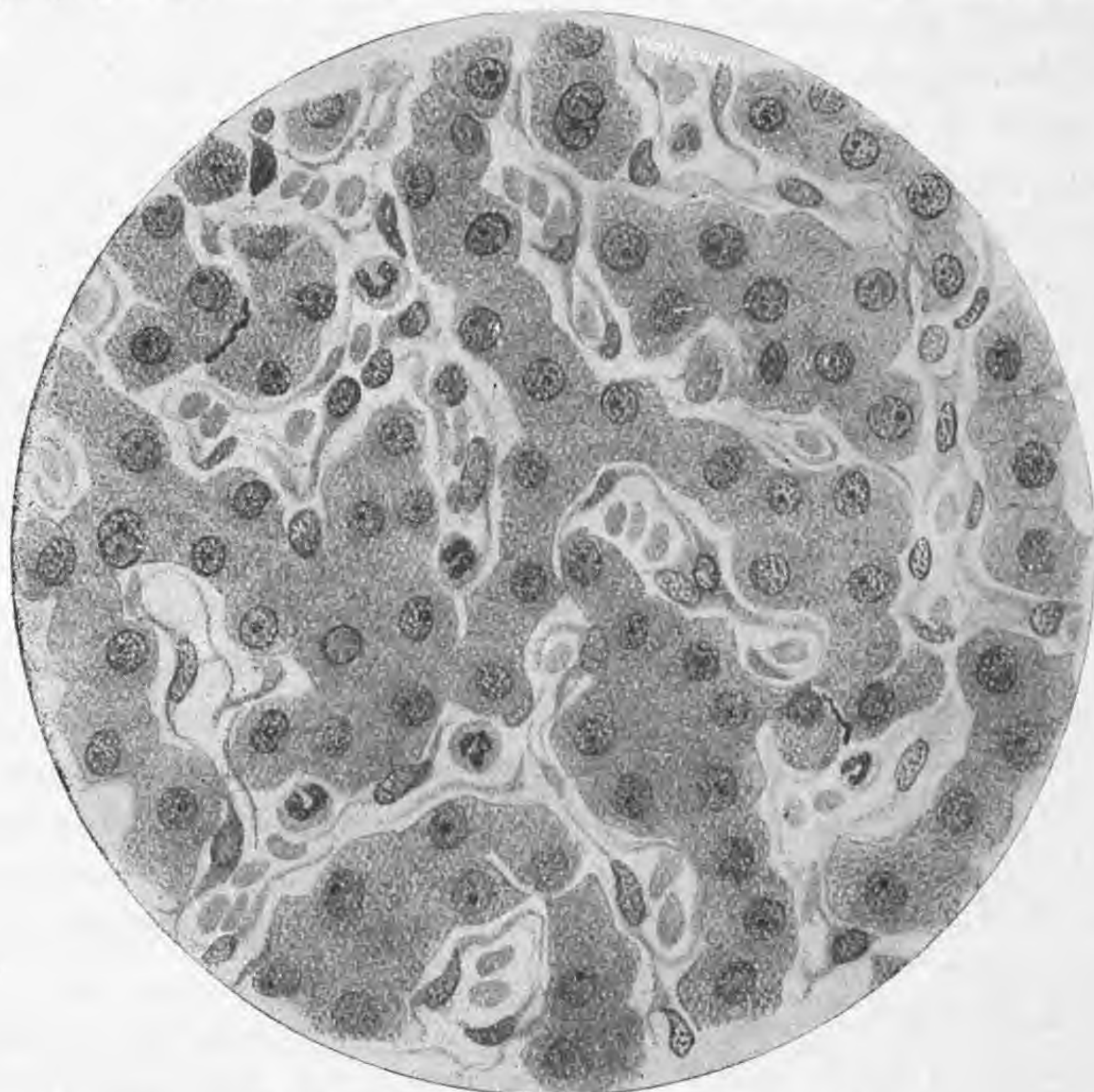



FIG. 3. (Obb. 1/15 imm. oc. 4 comp.).

ESPER. XV. — Legatura del dotto epatico destro, medio e del più esterno dei rami secondari del sinistro, dopo sei giorni dall'operazione con considerevole ittero nel sangue. Raro campo microscopico, rintracciabile con l'immersione, nel quale è possibile mettere in evidenza l'iniezione di qualche tratto della rete canalicolare citozonale; esso appartiene al lobo destro.

più esterno dei rami secondari del dotto epatico sinistro), sacrificati dopo 6 giorni dall'operazione, era possibile rilevare nel lobo destro e medio solo qua e là piccoli tratti di iniezione biliare della rete citozonale. Nessun segno di stasi nei canalicoli biliari interlobulari. Relativamente frequenti apparivano nel lobo destro le cellule di Kuppfer contenenti granuli di bile; assai rare erano nel lobo medio e sinistro. A carico del parenchima in qualche tratto apparivano zone di dilatazione della rete mirabile venosa, per atrofia delle cellule epatiche.

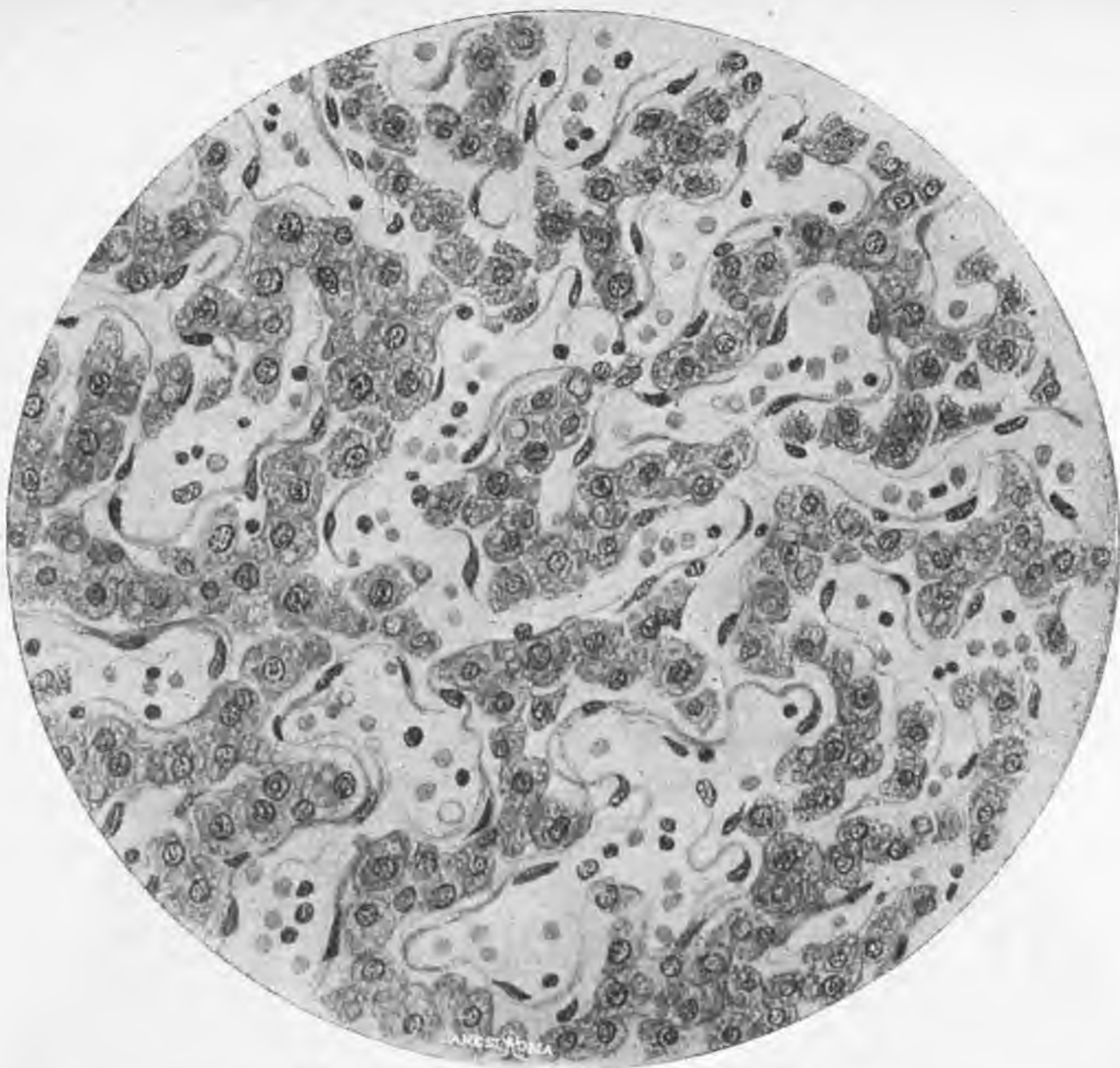



FIG. 4. (Obb. 7', oc. 4 comp.).

ESPER. XVIII. — Legatura del dotto epatico destro e medio, datante da 5 mesi. Assenza di ittero nel sangue. Notevole dilatazione della rete mirabile venosa per atrofia delle cellule epatiche. Nessuna traccia di stasi biliare.

FIG. 5. (Obb. 4, oc. 4 comp.).

ESPER. XIX. — Notevole ingrandimento di uno spazio di Kiernann per ispessimento del connettivo. Copiosa neoformazione di canalicoli biliari. Alone infiltrativo alla periferia dello spazio di Kiernann, costituito da connettivo giovane, elementi linfoidi e a nucleo polimorfo.

Nel lobo sinistro rara iniezione di qualche ramo della rete citozonale, rare cellule di Kuppfer con contenuto di pigmento, rare zone di rarefazione cellulare.

Nei cani senza ittero, delle esperienze 18ª e 20ª (legatura del dotto epatico destro e medio, cistico compreso), che vissero da 4 a 5 mesi, si notava solo eccezionale iniezione di qualche tratto della rete citozonale dei canalicoli biliari e quasi soltanto nel lobo destro e medio. In questi stessi lobi si notava assenza di alterazioni a carico dei canalicoli interlobulari e potevano rilevarsi, sia pure raramente, cellule di Kuppfer contenenti fini granuli di pig-

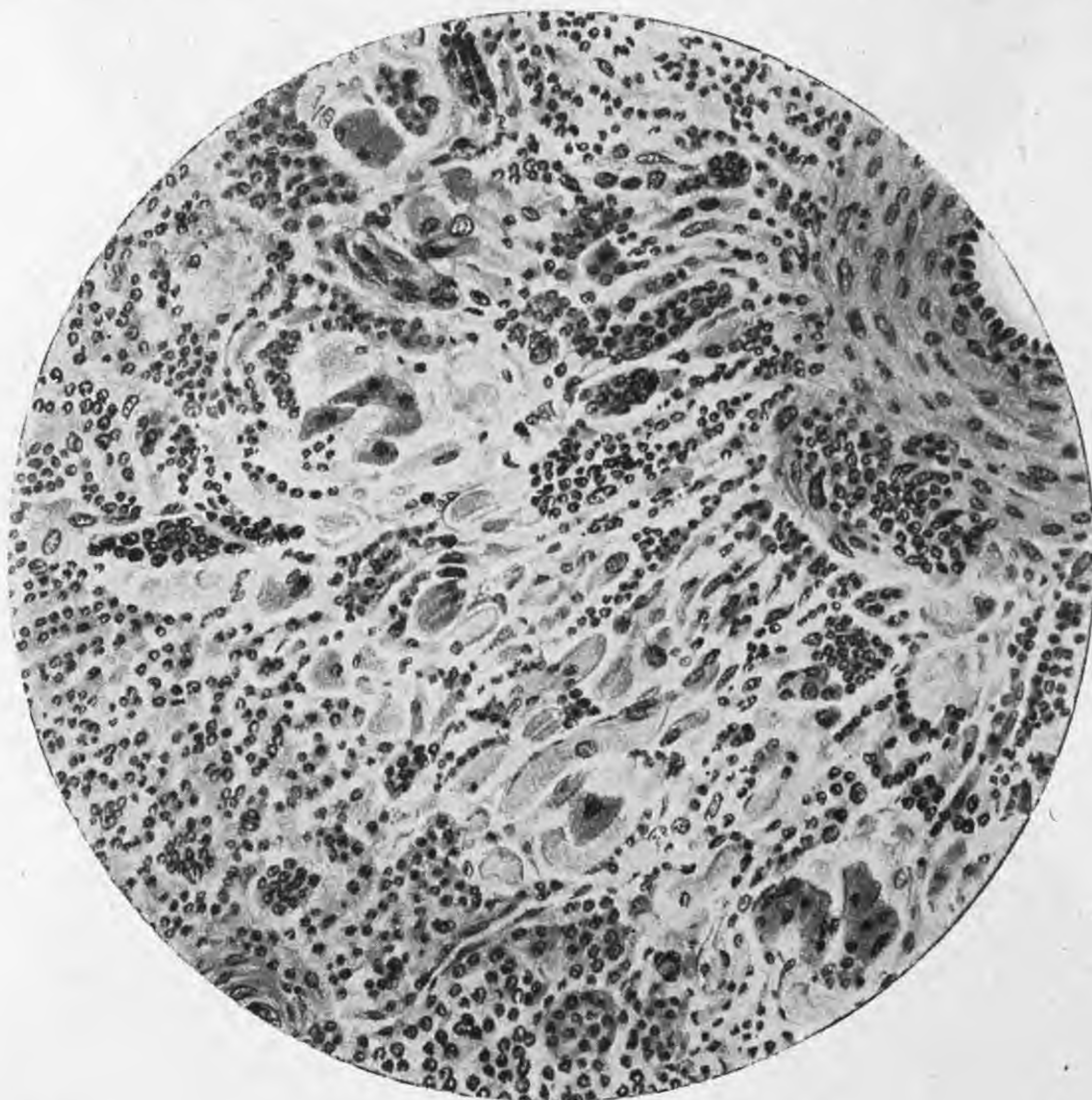



FIG. 6. (Obb. 7*, oc. 4 comp.).
ESPER. XIX. — Intensa infiltrazione costituita di elementi connettivali giovani, elementi linfoidi e a nucleo polimorfo, irradiantesi intorno ad uno spazio di Kiernann. Le cellule epatiche appaiono assai ridotte di numero e quasi tutte atrofiche.

mento che aveva lo aspetto e colorito del pigmento biliare, descritto in queste stesse cellule nelle precedenti esperienze. A carico del parenchima del lobo destro, che macroscopicamente appariva ridotto di volume e di peso, si notarono frequenti zone di rarefazione e atrofia cellulare, con dilatazione della rete mirabile che assumeva un aspetto pseudoangiomatoso. Modico aumento del connettivo interlobulare. Nel lobo medio le aree di atrofia cellulare erano assai meno frequenti.

Nel lobo sinistro assenza di alterazioni parenchimali degne di nota; assenza di cellule di Kuppfer contenenti pigmento e di qualsiasi segno di stasi biliare.

Nel cane dell'esperienza 19 invece, furono trovate localizzate al lobo destro — che appariva notevolmente ridotto di volume — le tipiche alterazioni della cirrosi biliare. Nel lobo medio si aveva soltanto una lieve neoproduzione di connettivo. I segni della stasi biliare erano assolutamente minimi, sia nel lobo destro che nel medio. Nessuna speciale alterazione nel lobo sinistro.

Il cane di quest'esperienza era stato sacrificato dopo poco più di quattro mesi e mezzo dall'operazione.

RIASSUNTO.

I. *Legatura e taglio del coledoco.*

1. Reazione di v. d. Bergh: prima ad apparire nel sangue è la R. I. (12 h.-24 h. dopo l'operazione); la R. D. appare dopo la R. I. (4-6 h.) e quando questa è ancora debole. Questo dato di fatto è contrario al concetto della concentrazione della bilirubina nel sangue, rivolto a spiegare i due tipi di reazione.

2. La reazione di Sabatini appare generalmente insieme alla R. D.

3. La curva della bilirubinemia presenta in generale un andamento corrispondente alle annesse grafiche; si ha una prima ascesa che rappresenta il tratto più obliquo della curva, dopo il quale la linea assume un andamento ad ampie ondulazioni, separate talvolta da depressioni notevoli nelle quali è raggiunta di rado l'obliquità del primo tratto.

4. Quanto alle grosse vie biliari extraepatiche e alla cistifellea, esse esercitano una funzione compensatrice di notevolissima importanza. In esse si verifica una prima dilatazione acuta, alla quale segue una dilatazione più lenta e graduale, secondo un coefficiente che va sempre diminuendo, quanto più tempo è trascorso dall'operazione. Ciò è desumibile dai reperti anatomici e concorda con l'andamento della curva bilirubinemica.

5. Circa le condizioni di dilatazione delle grosse vie biliari extraepatiche e cistifellea possono rilevarsi abbastanza chiaramente e in ogni periodo differenze individuali.

6. Il compenso operato dalle grosse vie biliari e dalla cistifellea specialmente, non è solo in rapporto alla dilatazione ma anche in rapporto alla funzione di assorbimento. A questo secondo meccanismo spetta certamente la maggiore importanza per tale compenso, nei periodi inoltrati dall'operazione. L'assorbimento si esercita fondamentalmente rispetto all'acqua; non sappiamo se eventualmente interessi altri costituenti della bile, compresi i pigmenti.

7. Circa le fine vie biliari intralobulari, i segni della stasi non sono sempre quelli che ci si attenderebbe; specialmente nei periodi iniziali si possono notare sproporzioni evidenti tra l'iniezione della rete dei canalicoli biliari intralobulari e l'ittero del sangue. Non risulta quasi mai iniettata la rete vasozonale. Nelle mie esperienze non sono state dimostrabili rotture di questi canalicoli.

8. I canalicoli biliari interlobulari presentano alterazioni (dilatazione, fenomeni regressivi dell'epitelio) solo in periodi inoltrati dell'ittero e non in modo costante e chiaro.

La relativa facilità di scarico di questi canalicoli si spiega per la loro topografia, essendo essi situati tra il punto di passaggio della bile nel sangue (condotti biliari, intralobulari-cellule epatiche) e le grosse vie biliari extraepatiche (cistifellea compresa) con i loro potenti meccanismi compensatori.

9. Le cellule di Kuppfer presentano depositi di pigmento biliare e di pigmento che dà la reazione del ferro, insieme a detriti globulari. I depositi di

pigmento biliare possono mettersi in evidenza già dopo uno o due giorni dalla legatura del coledoco e spesso prima che analoghi depositi di pigmento biliare compaiano nelle cellule epatiche.

Le cellule di Kuppfer, nonostante i depositi suddetti, mantengono quasi sempre caratteri istologici sufficienti per identificarle. Esse possono rompersi all'interno dei capillari sanguigni o distaccarsi in essi; non sono più rinvenibili nel sangue del cuore destro.

10. Le cellule epatiche possono anch'esse presentare depositi di pigmento biliare, in genere però meno precocemente delle cellule di Kuppfer; cellule epatiche con pigmento possono trovarsi in gran numero, specie nelle porzioni centro-lobulari e talvolta disposte a focolai, nei quali l'architettura del fegato appare alterata. I nuclei di queste cellule con depositi di pigmento biliare presentano assai spesso alterazioni regressive.

11. Le alterazioni regressive più importanti delle cellule epatiche sono: l'atrofia (con conseguente dilatazione della rete mirabile venosa) e la vacuolizzazione, che possono rinvenirsi fin dai primi giorni dalla legatura del coledoco. Non è stata rinvenuta in modo evidente la « clarificatio » di Hiyeda.

12. Con la reazione del glicogeno non sono stati generalmente osservati che assai scarsi depositi di questa sostanza nei cani con legatura del coledoco, specie dopo qualche tempo dall'operazione; però, sottoponendo gli stessi animali a dieta assai ricca di idrati di carbonio, si sono potuti mettere in evidenza, nei primi 16 giorni dall'operazione, depositi anche cospicui.

13. La neoformazione di connettivo è scarsa e rinvenibile solo dopo lungo tempo dalla legatura del coledoco (non meno di un mese e mezzo).

14. La milza, lungi dal presentare le alterazioni della milza degli uccelli (piccioni) con legatura del coledoco, presenta solo segni di una eritrocateresi più o meno notevole. Si possono mettere in evidenza depositi di pigmento che dà la reazione del ferro.

Legatura del coledoco e splenectomia.

15. Contrariamente a quanto si verificherebbe negli uccelli (piccioni), la splenectomia nei cani, in qualunque tempo si eseguisca rispetto alla legatura del coledoco, non induce alcun sostanziale cambiamento rispetto al decorso ed altezza della curva bilirubinemica, abitualmente riscontrabile dopo sola legatura del coledoco.

16. Nessuna differenza sostanziale dal punto di vista dell'ittero si rinviene a carico delle vie biliari cistifellea e fegato rispetto agli animali con sola legatura del coledoco.

17. Sola nota differenziale istologica tra il fegato di questi animali e quello degli animali con sola legatura del coledoco sta nella presenza nei primi di infiltrati a focolaio specialmente intorno alla venula centrale, vene sopraepatiche e negli spazi di Kiernann (per la discussione vedasi in precedenza). Questi infiltrati tuttavia non furono assolutamente costanti; essi sono in rapporto alla splenectomia.

Legatura dei dotti epatici.

18. Riferendosi alle condizioni tipo del cane (che possono presentare frequenti variazioni individuali), alla legatura del dotto epatico destro e medio (compreso il cistico), non segue ittero del sangue dimostrabile con la r. di v. d. Bergh e di Sabatini. L'ittero appare quando si aggiunge la legatura del ramo secondario più esterno del dotto epatico sin.

19. I monconi dei dotti legati e recisi si atrofizzano rapidamente.

20. Le alterazioni che conseguono a queste legature parziali colpiscono in modo prevalente il lobo destro, il più lontano dai territori epatici a vie biliari libere. Poco interessano il lobo medio. Pochissimo il lobo sinistro.

21. La iniezione dei fini condotti biliari intralobulari nei casi con ittero è assai scarsa, eccezionale nei casi senza ittero. Tale iniezione nel lobo destro è un po' meglio rilevabile che negli altri lobi. I dotti biliari interlobulari non presentano alterazioni.

22. Le alterazioni delle cellule epatiche consistono in atrofia che si mostra più accentuata nel lobo destro. Questo in animali vissuti per 4 o 5 mesi apparve ridotto di volume e di peso. È da notare che questi animali, lasciati in vita così a lungo, avevano subìto la sola legatura del lobo destro e medio e non presentarono mai bilirubinemia.

23. Le cellule di Kuppfer presentano contenuto biliare (in minor numero e a contenuto più scarso che negli animali con legatura del coledoco) negli animali con ittero. Queste cellule pigmentate sono più numerose nel lobo destro. Negli animali senza ittero del sangue possono rilevarsi, benchè assai di rado, cellule di Kuppfer contenenti scarso pigmento che avrebbe il colorito e l'aspetto del pigmento biliare.

24. In un solo caso delle 20 esperienze di questo lavoro fu possibile riprodurre una vera e propria cirrosi biliare. Ciò si verificò in un animale vissuto 4 mesi e mezzo, con legatura del solo dotto epatico destro e medio e che non aveva mai presentato ittero nel sangue. La cirrosi fu localizzata al lobo destro. In altri due animali con identico intervento operativo, vissuti presso a poco per uguale periodo di tempo, la neoformazione connettivale fu molto più scarsa e ben lontana dall'assumere l'aspetto della cirrosi. La neoformazione connettivale fu anche in questi casi prevalente nel lobo destro.

DISCUSSIONE.

I dati delle suesposte esperienze si prestano a discutere alcune questioni importanti per la patologia degli itteri in genere e dell'ittero da stasi in specie.

Cellule di Kupffer e bilirubinogenesi. — Abbiamo constatato quale grande diversità di rapporti esista tra reticolo endotelio extraepatico ed ittero (emolitico e da stasi) negli uccelli e nei mammiferi superiori. Abbiamo altresì confermato che in questi ultimi la funzione bilirubinogenetica extraepatica, pur tendendosi a ritenere innegabile dalla maggioranza degli autori, debba cosiderarsi, almeno in condizioni normali, assai esigua e facilmente vicariabile. Il principale interesse ora riguarda lo stabilire nella funzione bilirubinogenetica epatica, definitivamente riconosciuta come la principale, l'importanza rispettiva delle cellule di Kuppfer, e delle cellule parenchimali.

I dati delle mie esperienze sfruttabili a questo proposito si riassumono come segue:

— Le cellule di Kuppfer, dopo legatura del coledoco, presentano depositi di pigmento biliare; insieme a questi è possibile mettere in evidenza pigmenti che dànno la reazione del ferro e residui di globuli rossi. L'aspetto di queste cellule, quale è stato più diffusamente descritto nei capitoli precedenti, appare suggestivo per una elaborazione autoctona del pigmento biliare.

— Depositi di pigmento biliare negli animali con legatura del coledoco non si riscontrano in tutte le cellule di Kuppfer; la pigmentazione di queste appare precocemente dopo l'operazione e spesso prima che analoghi depositi di pigmento biliare possano mettersi in evidenza nelle cellule epatiche.

— Anche negli animali con legatura parziale dei dotti epatici ed ittero, si possono rilevare depositi di pigmento biliare nelle cellule di Kuppfer, non ostante i così scarsi segni di ristagno biliare. Le cellule di Kuppfer pigmentate si rinvengono in gran prevalenza nel lobo destro.

— Non si rileva in questi stessi animali pigmento biliare nelle cellule epatiche.

I rilievi del primo e secondo comma collimano con precedenti esperienze di Purpura e di Kodama.

La presenza della reazione del ferro nelle cellule di Kuppfer degli animali con legatura del coledoco è di difficile interpretazione ed io non ho dati per poterla discutere a fondo; è possibile soltanto dire che essa indica un alterato ricambio del ferro, eventualmente in rapporto ad un'accentuazione dell'eritrocateresi.

Ed una attiva eritrocateresi, in vari casi di legatura del coledoco, è stata da me constatata istologicamente, sia nella milza che nelle cellule di Kuppfer.

Quanto alla presenza del pigmento biliare, sempre nelle cellule di Kuppfer, si possono formulare 4 ipotesi:

1) si tratta di assunzione di pigmento dalle cellule epatiche (Ziegler, Shubinski);

2) si tratta di fagocitosi locale della bile o trombi biliari ristagnanti nel fegato (Ogata);

3) si tratta di assunzione secondaria del pigmento biliare circolante nel sangue (Rosenthal, Shelling, Kanner); secondo Kanner tale assunzione dipenderebbe dal valore della colesterinemia;

4) trattasi di una produzione autoctona (Aschoff, MacNee).

La prima ipotesi non trova valido appoggio nei risultati delle mie esperienze in quanto, come si è visto, è possibile mettere in evidenza la presenza di pigmenti biliari nelle cellule di Kuppfer, anche in casi nei quali manca ogni traccia di pigmento nelle cellule epatiche (primi giorni della legatura del coledoco, legatura parziale dei dotti epatici in qualsiasi periodo). Per contro, in animali con legatura del coledoco vissuti più a lungo, dove fu possibile rilevare cellule epatiche pigmentate, spesso disposte a focolai, non si rinvenne in questi focolai una maggiore pigmentazione delle Kuppfer.

Alla seconda ipotesi non è possibile negare un valore notevole; è da ammettere anzi, senza dubbio, che le cellule di Kuppfer possano immagazzinare bile o trombi biliari ristagnanti nelle più fine vie, ma appare difficile applicare questa ipotesi alle osservazioni su riferite nelle quali mancava quasi completamente il ristagno di bile nelle vie anzidette (legatura parziale dei dotti epatici).

Quanto alla terza ipotesi, se la pigmentazione delle cellule di Kuppfer si dovesse riguardare come una semplice assunzione secondaria da parte del pigmento biliare circolante, analoga a quella operabile con qualsiasi altra sostanza colorante, non si comprenderebbe perchè nei casi con ittero per legatura parziale dei dotti (destro, medio e ramo secondario del sin.) i depositi di pigmento si rinvengano quasi esclusivamente nelle cellule di Kuppfer del lobo destro e perchè non in tutti gli itteri queste cellule risultino pigmentate.

Il concetto di Kanner che, uniformandosi a quest'ultima ipotesi, considera l'assunzione del pigmento dal sangue per opera delle Kuppfer come di-

pendente dalla colesterinemia, sarebbe fondato sul fatto che nell'ittero da stasi del cane, dove il tasso colesterinemico si mantiene basso, le dette cellule non presenterebbero contenuto biliare. Però, contro quest'ultimo dato esiste il reperto positivo, non solo delle mie esperienze, ma anche di quelle di Ziegler, Szubinski, McNee, Ogata, Purpura, Kodama, Hyieda, ecc.

L'ipotesi meglio conciliabile coi reperti istologici che abbiamo dianzi riassunto, è quella di una bilirubinogenesi autoctona. Parlano ancora in favore di questa ipotesi le ricerche dirette di Rich sulla formazione della bilirubina dall'emoglobina in culture di tessuti (vedasi antefatto); ma la più efficace sanzione a questo concetto riguarda l'esistenza della bilirubinogenesi extraepatica, che ormai la maggioranza degli autori tendono a riconoscere come dimostrata.

Se gli elementi del reticolo endotelio extraepatico sono ritenuti capaci di fabbricare pigmento biliare, a maggior ragione dovrà ammettersi questa funzione per gli elementi del reticolo intraepatico, quando per di più esistono dati morfologici tendenti a darne prove affermative.

È da ritenere pertanto che, nell'ittero da stasi sperimentale, le cellule di Kuppfer non siano soltanto sede di una banale funzione di fagocitosi e di assorbimento, ma altresì di processi attivi più elevati che dall'assunzione di globuli rossi giungono alla formazione del pigmento biliare o di sostanze ad esso molto affini.

La questione non è con questo finita e sorgono spontanei altri due quesiti: le cellule epatiche prendono o no parte alla genesi della bilirubina? Quanto di ciò che abbiamo detto sulla funzione bilirubinogenetica delle cellule di Kuppfer nella stasi biliare, rientra nelle condizioni normali e quanto è dipendente da condizioni abnormi?

Rispetto alla prima questione — la più importante — possono segnalarsi due modi di vedere: le cellule epatiche hanno soltanto funzione escretrice per il pigmento biliare, e tutt'al più aggiungono elaborazioni complementari di secondaria importanza al pigmento che loro viene inviato —; oppure le cellule epatiche sono le principali elaboratrici del pigmento biliare, le cellule di Kuppfer possono rientrare in questa funzione in via del tutto secondaria come le altre cellule del sistema reticolo endoteliale, salvo eventuali esaltazioni di questa funzione in rapporto a momenti patologici.

Al primo modo di vedere si potrebbe obbiettare: che se innumerevoli elementi del reticolo endotelio extraepatico non sono capaci di formare bilirubina se non in minima quantità, ancora minore importanza per la bilirubinogenesi totale dovrebbe assegnarsi alle cellule di Kuppfer, che sono molto più scarse di numero; a meno che non si ammetta una speciale iperattività bilirubinogenetica di questi elementi situati nel fegato, di fronte alle cellule affini genericamente sparse nelle varie parti dell'organismo.

Al secondo modo di vedere potrebbe obbiettarsi che, riconoscere ad ambedue le specie di elementi (cellule epatiche e cellule di Kuppfer) la possibilità di formare pigmento biliare, significa accomunare, rispetto alla fun-

zione bilirubinogenetica, due categorie cellulari profondamente diverse morfologicamente, embriologicamente, nonchè per tutto il resto delle loro funzioni.

Consideriamo, dunque, i due quesiti ultimi esposti come campo di ulteriori indagini.

Patogenesi dell'ittero da stasi. — Si ritiene da quasi tutti gli autori che il passaggio della bilirubina nel sangue nell'ittero da stasi, avvenga per le condizioni soprattutto fisiche, create dal ristagno della bile nelle fine vie biliari intraepatiche.

Eppinger mise in campo la rottura dei canalicoli intralobulari donde il diretto passaggio della bile nelle vie sanguigne. Altri autori, che queste rotture non rinvennero (Gherhard, Szubinski, Tischener, Joannowicz) o le rinvennero solo in periodi avanzati dell'ittero (Sterlings, Ogata), pensano a processi di filtrazione, trasudazione, diapedesi, ecc., sempre in rapporto al suddetto ristagno. Influenze funzionali epatocellulari sono generalmente ammesse solo negli ultimi periodi della stasi biliare, quando le alterazioni parenchimali appaiono notevolmente sviluppate e quando appaiono manifesti i segni dell'insufficienza epatica magari con scomparsa dell'ittero.

Le mie esperienze mettono in rilievo i seguenti fatti:

— Non è stato possibile mettere in evidenza, in modo chiaro, la rottura dei capillari biliari descritta da Eppinger.

— Negli animali con legatura del coledoco, uccisi poco dopo la comparsa dell'ittero nel sangue, i segni del ristagno nei canalicoli biliari intralobulari erano scarsi; mancavano quasi completamente nei canalicoli interlobulari.

— Negli animali con legatura del dotto epatico destro, medio e di un ramo del sinistro, si ebbe ittero nel sangue pur essendo scarsissimi i segni della stasi intraepatica anche dopo vari giorni dall'operazione (appena iniettato qualche ramo della rete citozonale).

— Negli animali con legatura del dotto epatico destro e medio, nonchè in quelli che ebbero anche legato un ramo del sinistro, i tratti prossimali dei dotti legati e tagliati, lungi dal dilatarsi, si rinvennero atrofizzati.

Questi fatti dimostrano che l'ittero, rispetto alla stasi biliare intraepatica, non si svolge con quel parallelismo di rapporti che sarebbe da attendersi se i citati concetti prevalentemente fisici sulla sua patogenesi, potessero da soli risolvere la questione.

L'atrofia stessa dei tratti prossimali dei dotti epatici legati, appare di non facile spiegazione coi soli concetti meccanici; dato che la bile, secondo la più facile induzione, dai territori epatici a dotti legati, si incanali per vie intraepatiche verso i territori a dotti biliari liberi, la messa in opera di queste vie, secondo i concetti meccanici, dovrebbe avvenire solo dopo la replezione delle vie più ordinarie.

La detta atrofia si verificò anche, e sin dai primi giorni della operazione, in quei casi nei quali la legatura aveva interessato pure un ramo del dotto epatico sinistro e quindi esisteva ittero.

Ma questi risultati sperimentali non sono soli a deporre in questo senso; abbiamo già detto come Foà e Salvioli, in cani con legatura del coledoco, avessero constatato ittero della cute e delle urine, pur essendo scarsi o assenti i segni della stasi intraepatica, per una parziale riapertura nell'intestino del coledoco legato.

Henrichsdorff, nei gatti operati nella stessa maniera, intensamente itterici, non rinvenne quasi segni di stasi intraepatica. Questi stessi segni risultano inoltre scarsi nelle descrizioni istologiche di altre esperienze di Purpura, sui cani, nonostante l'ittero e le varie settimane trascorse dall'intervento operativo.

Anche se si volesse pensare ad una parziale riapertura del coledoco — non dimostrata dai suddetti autori — rimarrebbe sempre assai difficile spiegare con i concetti meccanici la genesi dell'ittero, dinanzi a così scarsi reperti di stasi intraepatica.

Va ancora ricordato che Mann dimostrò con opportuni artifici sperimentali la comparsa della bilirubina nel sangue della vena cava solo dopo 15 minuti dalla legatura del coledoco ed escissione della cistifellea, e che vari autori, tra i quali McMaster e Rous, e lo stesso Lubarsch, in numerose affezioni epatiche umane, hanno messo in rilievo altre condizioni assai importanti per far comprendere i giusti rapporti tra ostacoli meccanici ed ittero. Lubarsch cita casi di cirrosi epatiche, di numerose metastasi carcinomatose nel fegato e specialmente di epatiti diffuse produttive nei neonati sifilitici, per constatare come — nonostante le più estese compressioni o distruzioni dei fini dotti biliari intraepatici — possa mancare l'ittero del fegato e del sangue. L'illustre autore giunge così alle seguenti espressioni conclusive: « è per nulla controverso che il reperto anatomico nell'ittero da stasi possa essere molteplice ed in nessuna maniera uniforme »; ed ancora: « nelle cirrosi epatiche io ho assolutamente l'impressione che i casi nei quali avviene una forte attività rigenerativa del tessuto epatico sono il più sovente esenti da ittero ».

Sorge così per varie vie il concetto di un intervento funzionale delle cellule epatiche anche nell'ittero da ostacolo meccanico delle vie biliari, concetto già sostenuto da Sterling, McMaster e Rous e più recentemente in Italia da Pietra. Esistono prove dirette istologiche e fisiopatologiche in favore di questo modo di vedere?

Quanto alle alterazioni del parenchima epatico, abbiamo già accennato come esse siano nel cane assai meno notevoli che nel coniglio, dove numerosi focolai di necrosi si istituiscono già poche ore dopo la legatura del coledoco. Nel cane le alterazioni principali epatocellulari sono l'atrofia e la vacuolizzazione; ambedue queste alterazioni possono essere rilevate in modo più o meno discreto fin dai primi giorni della legatura del coledoco. Atrofie più accentuate rilevai nel lobo medio e destro — sopratutto in quest'ultimo — in cani con legatura dei dotti epatici corrispondenti; il lobo destro presentò notevole diminuzione di peso e nei preparati istologici si poterono no-

tare in vari tratti vere dilatazioni pseudo-angiomatose della rete mirabile, in rapporto all'atrofia del parenchima e ciò malgrado la mancanza dell'ittero e la quasi assenza del ristagno biliare intraepatico.

Questo collima con le precedenti esperienze di Nasse (citato da Kauffmann), McMaster e Rous e dimostra come, anche da stasi biliari parziali, insufficienti a determinare un ristagno di bile dimostrabile microscopicamente, e a far apparire l'ittero, possono conseguire offese cellulari notevoli a carico del fegato.

Bisogna aggiungere che l'unico caso in cui risultò riprodotta una cirrosi biliare, fu appunto in uno di questi animali operato di sola legatura del dotto epatico destro e medio, senza traccia di ittero nel sangue e quasi senza segni istologici di ristagno di bile nel fegato.

Insieme a tali reperti sperimentali, vanno considerate le atrofie di interi lobi epatici in casi di occlusioni calcolose di singoli rami dell'epatico nell'uomo. Osservazioni di questo genere sono descritte da Brissaud e Sabourin, Quincke, Carnot e Harvier.

Dobbiamo, quindi, concludere che la stasi biliare determina anche nel fegato dei mammiferi superiori, alterazioni epatocellulari ben dimostrabili; che anche stasi biliari parziali, insufficienti a far comparire l'ittero e a determinare un ristagno di bile microscopicamente dimostrabile, sono capaci di indurre alterazioni sulle cellule epatiche che a lungo andare possono raggiungere le proporzioni di estesissime atrofie.

A lato di queste possono rilevarsi estese rigenerazioni ed ipertrofie compensatorie nei territori epatici non corrispondenti ai dotti occlusi, come è stato constatato sperimentalmente da McMaster e Rous e sull'uomo da Sabourin, Carnot e Harvier.

Per le eventuali prove fisiopatologiche in appoggio al concetto dell'intervento epatofunzionale nella genesi dell'ittero da stasi, le mie esperienze non offrono dati esaurienti.

Per quello che è desumibile dai saggi sulla reazione della gomma iodata, operata sul fegato dei cani con coledoco legato e alimentati con dieta abbondante di idrati di carbonio, non è lecito affermare con sicurezza l'esistenza di assai marcate turbe della funzione glicogenica almeno fino al 16° giorno dall'operazione. Ogata, Wittich, Külz osservarono scarso contenuto di glicogeno nel fegato di cani con occlusione del coledoco; non risultano tuttavia particolari circa il regime alimentare degli animali.

Alla prova del levulosio Green, Snell e Rowntree (1925) hanno ottenuto, a partire dal 6° giorno della legatura del coledoco, esito positivo nei cani; King, in 9 casi di occlusione neoplastica delle vie biliari nell'uomo, ha ottenuto risultati assai marcati e costanti.

La prova del galattosio operato da Davis (1926), in casi di ittero da stasi nell'uomo, avrebbe avuto esito negativo. Green, Snell, Rowantree (1925) hanno pure notato, dopo legatura del coledoco nel cane, diminuzione dell'urea nel sangue ed alterazioni della coagulabilità.

Brakefield e Smidt (1926), anche essi nei cani con legatura del coledoco,

hanno osservato, fin da pochi giorni dopo l'operazione, che i pigmenti e sali biliari emessi con le urine, subiscono una notevole diminuzione, e non risentono che assai scarsamente dell'azione dei vari fattori (segnatamente dietetici, dieta azotata: Foster e Whipple), che determinano notevoli aumenti nella eliminazione di essi nei cani con fistola biliare. Inoltre secondo gli stessi autori la funzione disintossicante del fegato rispetto all'acido benzoico (eliminazione di acido-benzoil-glicuronico) sarebbe marcatamente diminuita fin dall'inizio dell'ittero.

La prova dell'emoclasia digestiva di Widal e Abrami, Janconescu, non diede chiari risultati a Snell e Rowntree (1925).

In base ai dati istologici e fisiopatologici finora esposti, il concetto dell'intervento epatofunzionale nel determinismo dell'ittero da stasi, risulta solidamente fondato e tale intervento non va inteso come tardivo in rapporto alla *debâcle* funzionale terminale o quasi terminale delle cellule epatiche, bensì come momento patogenetico di gran lunga più precoce e importante di quanto non si creda.

Questa conclusione non implica la messa fuori causa di ogni altro fenomeno dipendente dalla azione meccanica della bile ristagnante; questi fenomeni non possono essere negati quando il ristagno biliare risulti adeguatamente dimostrato, come avviene correntemente; l'errore sta nel porli da soli nel primo piano di importanza per spiegare la patogenesi dell'ittero da stasi, senza tener conto del sensibilissimo dinamismo vitale degli elementi che costituiscono il fegato.

I dati sperimentali che abbiamo esposto dimostrano appunto come la cellula epatica sia assai sensibile agli aumenti di pressione, che si stabiliscono nella circolazione capillare della bile e dia prova di risentirne gli effetti anche quando la stasi non fu sufficiente a determinare l'ittero ed i reperti istologici di essa caratteristici.

Cirrosi biliare. — Charcot e Gombault con la legatura del coledoco nelle cavie, che sopravvissero al massimo 23 giorni, trovarono, oltre ai noti focolai di necrosi, una rapida e abbondante neoformazione di connettivo interlobulare, associata ad una straordinaria neoformazione di canalicoli biliari.

La facilità e l'abbondanza di questa produzione connettivale nella stasi biliare di questi animali, contrastava con la rarità della cirrosi biliare dell'uomo, nonostante la frequenza in questo di occlusioni calcolose o neoplastiche del coledoco e la sopravvivenza di gran lunga superiore.

Foà e Salvioli ripresero le esperienze di Charcot e Gombault estendendole al pollo, coniglio, agnello, gatto e cane e stabilirono che esistono differenze fondamentali tra il comportamento dei conigli e cavie da un lato, e del gatto, cane e uomo dall'altro. Mentre nei primi i danni parenchimali sono assai notevoli, precoce e abbondante la neoformazione connettivale e canalicolare, il contrario va detto per i secondi.

I numerosi autori che successivamente sono tornati sull'argomento, e che ho avuto in precedenza occasione di nominare, hanno confermato le conclusioni di Foà e Salvioli e non sono riusciti ad ottenere nel cane con legatura

del coledoco se non una assai scarsa neoproduzione connettivale, anche per sopravvivenze relativamente lunghe (due mesi e mezzo ed oltre).

Questi risultati coincidono perfettamente coi risultati delle mie esperienze per ciò che si riferisce alla legatura del coledoco.

Sulla patogenesi della neoformazione connettivale le opinioni principali così si riassumono:

Litten e Legg dicono che si tratta di infiammazione in rapporto all'operazione e propagata lungo la capsula di Glisson.

Charcot e Gombault ritengono che le alterazioni necrotiche del parenchima e la neoproduzione di connettivo siano due processi indipendenti e che quest'ultima sia in rapporto allo stimolo determinato dalla stasi sui capillari biliari, che si propaga al connettivo.

Secondo, invece, i concetti di Yacig e Belussow, la neoformazione connettivale sarebbe secondaria alle alterazioni del parenchima.

La maggioranza degli autori sembra seguire le vedute di Charcot e Gombault.

Per quanto riguarda le mie esperienze, io ho potuto ottenere in un solo caso una tipica cirrosi biliare, e precisamente in uno dei tre animali che, avendo subìto la sola legatura del lobo destro e medio, furono lasciati in vita per lungo tempo. La cirrosi era limitata al lobo destro, il più lontano dai territori epatici a vie biliari libere.

Il primo dei tre animali fu sacrificato dopo 5 mesi; il secondo — sul quale fu poi dimostrata la cirrosi — dopo più di 4 mesi, il terzo dopo 4 mesi e mezzo.

Questi dati dimostrano come non sia necessaria una intensa stasi biliare per determinare questo tipo di cirrosi; che anzi essa può essere in rapporto con una stasi parziale anche non sufficiente a far apparire l'ittero.

Condizione assai importante è probabilmente la durata della vita dell'animale. La stasi parziale rende possibile la produzione di estese atrofie parenchimali con notevole neoformazione di connettivo, in quanto permette una sopravvivenza molto lunga; ma abbiamo visto come, nelle attuali esperienze, gli altri due animali che subirono lo stesso atto operativo di quello nel quale si determinò la cirrosi e che vissero un periodo di tempo superiore, non presentarono la stessa alterazione.

Si deve quindi ragionevolmente pensare all'intervento ancora di altri

BIBLIOGRAFIA.

ASCHOFF. Münch. med. Woch., n. 27, 1922.
ASCOLI M. e FIORETTI. Boll. R. Accademia Medica di Roma, maggio 1928.
ASCOLI M. e MALAGÒ. Ibid., 1928, fasc. 7, 8 e 9.
BICKEL. Deutsch. Med. Woch., XLIX, 5, 140, 1923.
BIELING e IRAAC. Münch. med. Wochr., 20, 759, 1923.
BOCK ERICH. Klin. Woch., n. 14, 3, Jahrg. 1924.
BLOOM. Bull. John's Hopkins Hosp., 1923, XXXIV, 316, 320.
BRAKEFIELD e SHMIDT. J. Biol. Chem., 1925, 421, 433.
BRILL e ROSENTHAL. Am. Journ. of the Med. Sc., CLXVI, 4, 503, 1923.
BRULÉ M. *Recherches récentes sur les ictères*. Paris, Masson, 1920.
BRULÉ M. e GARBAN. Presse médicale, 1921, 533.
BRULÉ M., GARBAN, WEISMANN. Ibid., 91, 986, 1922.
CANALIS. Intern. Mon. f. Anatom. und Histologie, Bd. 3, 1886.

CAVAZZA. *Gli itteri emolitici*. Soc. Editrice, Milano, 1911.
CECONI. La Clinica Medica It., 1914; Minerva Medica, 1922.
CHARCOT e GOMBAULT. Arch. de phys. norm. et path., 1876, p. 272, fasc. III.
DAVIS. Brit. Med. Journ., 1927.
EPPINGER. Wiener Klin. Woch., XXX, 15, 1922.
EPPINGER e RENZI. *Die Hepato-lienalen Erkrankungen*. Berlin, Springer, 1920.
ERNEST e FOERSTER. Klin. Woch., 3 Jahr. 52.
FIESSINGER e LYON CAEN, Journ. de Physiol. et de Path. Gén., 1910, 958-71.
FLORENTIN. Thèse. Nancy, 1924.
FOÀ e SALVIOLI. Archivio per le scienze mediche, vol. 2 e 3, 1878, 1879.
FOSTER, HOOPER and WIPPLE. J. Biol. Chem., 1919.
GALIFFI L. Atti R. Accademia dei Lincei, 1923.
GERHARDT. Arch. f. esper. Pathol. und Pharm., Bd. 30, 1892; XV Kongr. f. inn. Mediz. Berlin, 1867; Münch. med. Woch., 1905.
GREENE. Arch. Int. Med., 1925, XXXVI.
GREPPI. Sperimentale, 75, 485, 1921; Archivio Scienze Mediche, 1923.
HARLEY. Arch. f. Anat. und Phys., Abteil, 1893.
HEINRICHSDORFF. Virch. Arch. f. path. Anat., 1924.
HIYMANS VAN DEN BERGH und SNAPPER. Deut. Arch. f. Klin. Med., Bd. 110, 1913, 2094, 1922.
KANNER. Klin. Woch., n. 3, 3 Jahrg, 1924; Comp.-Rend. Soc. de Biol., 95, 1311-1912, dec. 3, 1926.
KENTARO HIYDA. Beiträge z. Path. Anat. u. Allg. Path., Bd. 73, p. 541.
LEGG W. St. Barthol. Hosp., Rep. IX, 1873.
LÉPEHNE. Deut. Med. Woch., 1922; Deut. Arch. Klin. Med., 132, 135, 136; Münchener mediz. Woch., 23, 619, 1923.
LUBARSCH. Ibid., 830, 1921.
MAC NEE. Mediz. Klin., 28, 1913; Journ. of Pathol. and Bach., 18, 326, 1924; Ibid., vol. XVIII, 1914; Brit. Med. Journ., 1924, LII, 495, 503.
MAC NEE e PRUSIK. Journ. Path. and Bact., 1924, XXVII.
MANN, BOLLMANN e MAGATH. Am. Journ. Phys., 1924, XIX, vol. 69, p. 402.
MANN et MAGATH. Journ. of *the* Med. Scienc., I, 537, 1921.
MANN, BOLLMANN, SHEARD e BOLDES. Am. Journ. Phys., 1925, XXIV, 497, 510; Ibid., 1926, LXXVI, p. 312; Ibid., 1926, LXXVII, p. 220.
MAC MASTER, LARIMORE. J. of Exper. Med., 1922, p. 728.
MAC MASTER e ROUS. Ibid., vol. 33, 1921; Ibid., vol. 34, 1921.
MAKOTA KODAMA. Beiträge zur Path. Anat. und zur Allgem. Pathol., Bd. LV, p. 187.
MAKINO. Zeigler's Beit. Bd. 72, 1924.
MINKOWSKY, NAUNYN. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., 1886.
OGATA. Beiträge zur Path. Anat. und zur Allgem. Pathol., Bd. LV, p. 326.
OMODEI, ZORINI. Pathologica, 1924.
YAGIC. Zeiglers's Beiträge, Bd. 33. 1903.
PERRONCITO. Riforma Medica, XXXVII, n. 37, e X, n. 11.
PIETRA. Minerva Medica, 1924; Arch. di Pat. e Clin. Med., 1924-1925.
QUEIROLO. Il Policlinico, 1900, n. 13.
RETZLAFF. Deutsch. Med. Woch., 49, 29, 1923; Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., Bd. 34. 133, 1923.
RICH. Bull. John. Hoppkins Hosp., 1923, XXXIV, 321, 329; Proc. Path. Soc. Philadelphia, 1924-25; XXVII, 35-37; Bull. John Hopkins, 1925, XXXVI, 233-247.
RICH e BUMSTEAD. Ibid., 1925, XXXVI.
ROSENTHAL. Münch. Med. Wochr, 20, 758, 1923.
ROSENTHAL und MELCHIOR. Arch. f. exp. Path. und Pharm., Bd. 94, 1922.
SIMMONDS. Deutsch. Arch. f. Klin. Med., Bd. 27, S. 73, 1880.
SNELL, GREENE, ROWNTREE. Arch. int. Med., 1925.
STEINHAUS. Naunyn's Arch., Bd. 28, S. 423, 1891.
STERLING. Arch. f. exp. Path. und Pharm., Bd. 63, 1911; Nauny's Arch., Bd. 64, S. 468, 1911.
TSUNODA. Virchow's Arch., Bd. 193, 1908.
WIPPLE e HOOPER. Am. Journ. Psysiol., 1917; Journ. of int. Med., 1922, 29, p. 71.
WITTICH. Zentralblatt f. die mediz. Wissen, 1875.
ZOIA. *Le itterizie*. Cappelli, 1923. (Relaz. al XXVIII Congr. di Med. int., Firenze, 23 ottobre 1923).

II.

R. Università di Firenze.
Istituto di Anatomia Patologica - Direttore: Prof. B. de Vecchi.

Rare forme di calcolosi intra-epatica.

(con una tavola fuori testo)

Dott. Antonio Costa, assistente effettivo.

Rarità e caratteri della calcolosi intraepatica.

Che esista una calcolosi intraepatica e che d'altra parte essa costituisca un reperto veramente raro in confronto alla calcolosi della cistifellea e dei grossi dotti biliari extraepatici, non era sfuggito agli anatomici antichi: e la opinione (talora fondata su esatte osservazioni, talora un poco avventata) di ciascuno di essi passa davanti al sereno e già moderno genio critico di Morgagni nella XXXVII delle lettere intorno alle sedi e alle cause delle malattie: « Calcul-[os] qui in hepate gignuntur..., si innumeras propemodum Valsalvae et meas humani jecinoris dissectiones attendam..., vix uno in jecinore mihi olim accidit ut invenirem, Valsalvae autem in nullo, quod sciam... minime ignarus vel ex Sepulchreto ipso a quot praeclaris viris sint in jecinore inventi aut commemorati. Nam praeter illos quos nominavi (Platerum, Mathiolum, Valsalvam), Falloppium etiam nostrum, Scaligerum, Trincavellium, Dodonaeum, Camenicenum, Peucerum, Blasium, Heerium, Dobrzenskyum... produci video: quibus addere alios possim, in his Columbum, Forestum, Reverhorstium: quorum tamen nemo pro frequentibus istiusmodi observationes proponit ».

Insomma un solo caso di calcolosi intraepatica fu osservato da Morgagni e nessuno da Valsalva, nonostante le « quasi infinite » dissezioni da loro praticate su fegati umani e sebbene il Sepulchretum anatomicum di Bonnet riportasse rare e incerte osservazioni di antichi anatomici.

Nè la esperienza ulteriore ha modificato l'opinione di questa rarità sebbene abbia portato nuovi contributi di casistica. Così Frerichs ha descritto nel suo trattato delle malattie del fegato cinque casi di calcolosi intraepatica; Hünheroff ne ha raccolti uno di fronte a 85 di extraepatica; un caso è stato osservato da Peters in confronto a 61 casi di calcolosi dei grossi dotti o della cistifellea, mentre Beer in un materiale di 72 colelitiasi ha potuto illustrare sei forme intraepatiche, Conradi 5 su 97, Hesse 1 su 378. Ma, invero, quale reale valore dobbiamo noi concedere a questi confronti tra la frequenza della forma intra- e quella della forma extra-epatica? Questi dati rappresentano il

risultato della esperienza di una parte sola dei ricercatori e cioè dei soli ricercatori fortunati: alla esperienza di questi si deve unire quella dei numerosi studiosi che in lunga consuetudine anatomica non hanno mai osservato calcolosi intraepatica, nonostante che il rinvenire calcoli nella cistifellea e nei grossi dotti biliari faccia parte della quotidiana pratica necroscopica. Con maggior senso pratico, quindi, Cassaet, Noguchi, Sieber, Hoffmann, Domagk si sono limitati alla generica constatazione della rarità del reperto: più precisamente poi Lang ha tenuto conto del materiale necroscopico esaminato durante 25 anni nell'Ospedale di Trieste, segnalando sette volte la presenza di calcoli nell'interno del fegato su 25154 necroscopie.

Cause di errore si trovano però in questa statistica di Lang, la quale d'altra parte rimane unica e quindi preziosa. Anzitutto egli ha tenuto conto della sola calcolosi considerata importante come causa di morte: ora, è evidente come sia fallace questo criterio più clinico che anatomico: assai spesso infatti la colelitiasi è un reperto di autopsia o per lo meno un reperto estraneo alla epicrisi. Inoltre Lang ha compreso nella statistica anche tutte le necroscopie dei bambini e degli adolescenti, il che può aumentare senza fondamento la rarità della calcolosi. Infine egli non ha distinto la sabbia intraepatica dalla calcolosi voluminosa o comunque dai veri e propri calcoli, mentre questa distinzione è pure importante; a parte il fatto che la mancata suddivisione per sessi impedisce di sfruttare convenientemente l'esperienza preziosa del vasto materiale necroscopico di Trieste.

Nella statistica che riporterò a fianco di quella di Lang, e che ho desunta dai verbali delle dissezioni eseguite durante 43 anni nell'Istituto Anatomo-Patologico di Firenze, ho certamente eliminato il più grave dei difetti che infirmano la statistica di Lang, inquantochè ho potuto tener conto della calcolosi in genere, non esclusa quella rivelatasi solo alla necroscopia o quella che — sebbene conosciuta dal clinico — era estranea alla causa di morte. (cfr, Tab. 1).

Per avere poi un saggio di indagini statistiche che fossero più fondate, non raccogliendo le necroscopie dei bambini e degli adolescenti ma solo quelle di individui con età superiore ai 19 anni, ho appunto raccolto con questo criterio e suddiviso per sesso e per età le necroscopie degli ultimi sette anni (1922-28) e quelle dei primi nove (1886-94): sperando di eliminare, con la unione di due periodi alquanto lontani tra loro, le variazioni contingenti. (Tab. 2, 3, 4).

L'esame delle tavole riferite è eloquente per alcuni punti:

1) Ne viene confermata la rara frequenza della forma intraepatica: frequenza percentuale che nella statistica di Lang (che comprendeva le necroscopie di bambini e teneva nota della sola calcolosi mortale) era di 0,02. che nella statistica mia (che tiene conto di ogni calcolosi dimostrata al tavolo) è di 0,03 e che infine nella statistica dei soli adulti non supera il 0,05 %.

Insomma anche eliminate le cause di errore, la frequenza della calcolosi intraepatica resta dimostrata come veramente assai rara.

TAB. I. *Statistica di Lang (Trieste).*

Numero autopsie	Anno	Colelitiasi causa morte	Epatolitiasi
928	1925	13	—
966	1924	7	3
8881	1923	5	3
878	1922	1	1
874	1921	4	—
891	1920	8	—
880	1919	9	—
1004	1918	7	—
1111	1917	5	—
848	1916	2	—
1020	1915	4	-
889	1914	2	—
1066	1913	4	—
1146	1912	1	—
1158	1911	2	—
972	1910	1	—
1021	1919	4	—
1041	1908	2	—
984	1907	—	—
1009	1906	1	—
1024	1905	2	—
1012	1904	—	—
872	1903	—	—
858	1902	1	—
883	1901	2	—
938	1900	—	—
25.154	—	87	7

Statistica dell'Istituto Anatomo-Patologico di Firenze.

Necroscopie	Anno	Calcolosi extraepatic.	Calcolosi intraepatic.	Natura delle concrezioni intraepatiche	Sesso	Età	Osservazioni
302	1928(*)	3	—	—	—	—	—
449	1927	5	1	Calcoli bil.	M.	26	
620	1926	9	—				
429	1925	7	—				
508	1924	5	—				
422	1923	6	—				
485	1922	6	—				
1647	1921	7	—				
423	1920	3	—				
615	1919	4	—				
411	1918	3	—				
356	1917	4	—				
391	1916	6	1	Calcoli bil.	F.	60	
469	1915	3	—				
495	1914	6	1	Calcoli bil.	F.	24	Angioc. pur.
389	1913	5	1	Sabbia	F.	87	
522	1912	4	1	Calcoli bil.	F.	85	
466	1911	3	—				
431	1910	3	1	Sabbia	F.	66	Angioc. pur.
430	1909	4	—				
376	1908	2	—				
338	1907	3	—				
367	1906	1	—				
424	1905	3	—				
406	1904	3	—				
359	1903	4	—				
276	1902	1	—				
383	1901	3	—				
265	1900	2	—				
447	1899	5	—				
431	1898	3	—				
436	1897	4	—				
371	1896	2	—				
319	1895	1	—				
325	1894	2	—				
235	1893	7	—				
262	1892	3	—				
295	1891	5	—				
199	1890	1	—				
225	1889	1	1	Calcoli bil.	M.	48	Neoplasma del fegato
203	1888	1	—				
193	1887	2	—				
83	1886	—	—				
17.528	—	155	7				

(*) 1° Semestre.

Confronto tra la statistica di Trieste (sola calcolosi mortale) e la statistica Firenze (ogni calcolosi dimostrata al tavolo necroscopico).

Tab. II.

Età	Anni 20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80	80-90	Totali	Totali globali
Necroscopie	125 M. 146 F.	153 M. 146 F.	204 M. 140 F.	272 M. 168 F.	258 M. 180 F.	208 M. 184 F.	54 M. 79 F.	1274 M. 1043 F.	2317
Calcolosi extraepatica	2(1,6%)M. — F.	— M. 1(0,6%) F.	— M. 1(0,7%) F.	4(1,4%) M. 5(2,9%) F.	1(0,3%) M. 9 (5%) F.	— M. 8(4,3%) F.	3(5,5%) M. 7(8,8%) F.	10(0,7%) M 31(2,9%) F.	41 (1,76%)
intraepatica	1 M. — F.	— —	— —	— —	— —	— —	— —	1 M. — F.	1

La calcolosi negli adulti secondo l'età, il sesso, la sede, dal 1922 al 1928.

Tab. III.

Età	Anni 20-30	30 40	40-50	50-60	60-70	70 80	80-90	Totale	Totali globali
Necroscopie	86 M. 136 F.	97 M. 133 F.	135 M. 118 F.	151 M. 133 F.	170 M. 80 F.	67 M. 47 F.	11 M. 2 F.	721 M. 649 F.	1370
Calcolosi extraepatica	— M. — F.	— M. 1(7,7%)F.	2(1,4%)M. 2(1,6%) F.	4(2,6%)M. 6(4,5%)F.	2(1,1%) M. 2(2,5%)F.	— M. 4(8,5%) F.	— —	8(1,1%)M. 15(2,3%)F.	23 (1,67)
intraepatica	— —	— —	1 M. — F.	— —	— —	— —	— —	— —	—

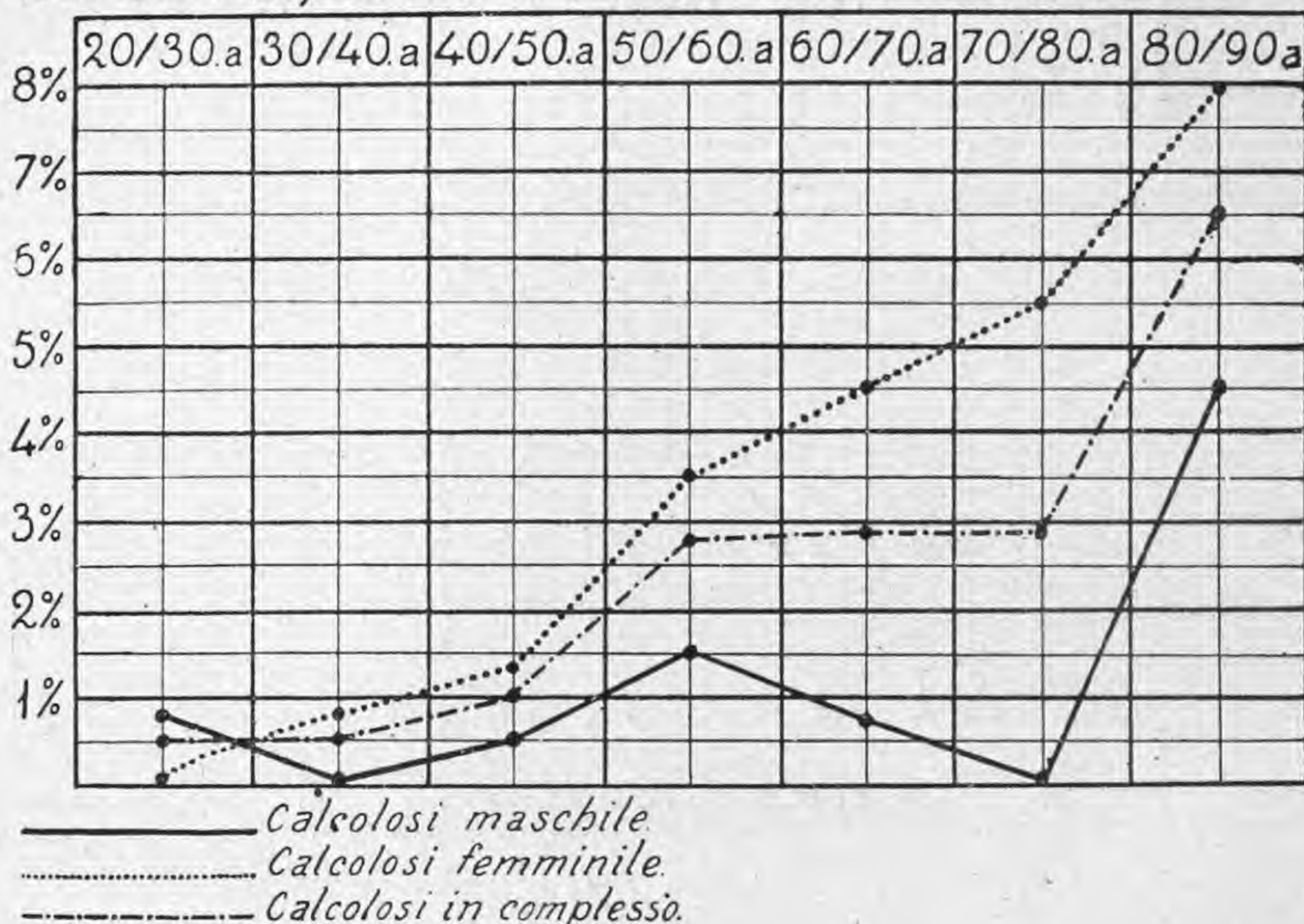
La calcolosi negli adulti secondo l'età, il sesso, la sede, dal 1886 al 1894.

Tab. IV.

Età	Anni 20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80	80-90	Totali	Totali globali
Necroscopie	211 M. 282 F.	250 M. 279 F.	343 M. 258 F.	423 M. 301 F.	428 M. 260 F.	275 M, 231 F.	65 M. 81 F.	1995 M. 1692 F.	3687
Calcolosi extraepatica	2(0, %)M. — F.	0 M. 2(0,7%) F.	2(0,5%)M. 3(1,1%)F.	8(1,8%) M. 11(3,6%)F.	3(0,7%)M. 11(4,2%)F.	— M. 12(5,1%)F.	3(4,6%)M. 7(8,6%) F.	18(0,9%)M 46(2,7%)F.	64 (1,7%)
intraepatica	1 M. — F.	— M. — F.	1 M. — F.	— —	— —	— —	— —	2 M. — F.	2

La calcolosi negli adulti secondo l'età, il sesso, la sede, nel complesso dei due periodi sopra indicati.

2) Il decorso della forma intraepatica nelle varie età non subisce il progressivo e rapidissimo incremento che è raggiunto nella seconda metà della vita dalla litiasi extraepatica. Tale incremento è dimostrato anche nel materiale necroscopico di Firenze dalla seguente grafica, desunta dai dati percentuali della Tavola IV:

Grafica percentuale della frequenza della calcolosi extraepatica secondo il sesso e l'età.

Per avere poi un saggio di indagini statistiche che fossero più fondate, non raccogliendo le necroscopie dei bambini e degli adolescenti ma solo quelle di individui con età superiore ai 19 anni, ho appunto raccolto con questo criterio e suddiviso per sesso e per età le necroscopie degli ultimi sette anni (1922-28) e quelle dei primi nove (1886-94): sperando di eliminare, con la unione di due periodi alquanto lontani tra loro, le variazioni contigenti.

Ebbene, la calcolosi intraepatica invece (cfr. Tab. I) — anche se si considerano alla stessa stregua tra loro i sette casi indicati — è distribuita quasi ugualmente nelle due metà della vita; ma se poi si dà un valore secondario ai casi di sabbia biliare, questo fatto appare anche più evidente; e se infine si dà un valore tutto speciale e a parte (come è da fare, per le ragioni che dirò poi) al caso di calcolosi intraepatica formatasi in un cancro del fegato, resta evidente che la calcolosi intraepatica giovanile — e se ne trovano esemplari anche tra i casi di Beer e di Hoffmann — è quella che prende un peculiare rilievo e una eloquente fisionomia: poichè non può che attirar l'attenzione il fatto che di quattro casi di voluminosa calcolosi intraepatica, due

sieno individui di 20 anni, cioè di una età che è colpita solo raramente dalla calcolosi in genere.

3) Infine, sebbene la predilezione della litiasi per la donna si ripeta in tono minore nella statistica della forma intraepatica, è assai notevole il fatto che dei due individui più colpiti da questa, individui giovanissimi, uno è di sesso maschile. Se a questo non si può dare alcuna importanza statistica, è certo però che si deve dare importanza patologica e soprattutto patogenetica: in quanto una eccezionale discrasia doveva esser presente in questo individuo per costituire una calcolosi di straordinaria entità in un giovane di 20 anni e di sesso maschile.

Insomma, se si può ancor oggi ripetere con Morgagni e con l'autore più recente (Lang) che la c. i. ha una rarità tale da non potersi confrontare con la frequenza della extraepatica (della quale abbiamo « in hominibus tam crebrae observationes »), mi pare che in più si possa attribuire alla calcolosi intraepatica una vera propria fisionomia.

OSSERVAZIONI SINGOLARI DI CALCOLOSI INTRAEPATICA.

Se rara è la calcolosi intraepatica in genere, particolarmente degne di nota sono alcune osservazioni di casi i quali presentano o uno straordinario numero di calcoli, o un eccezionale volume di essi, o alcune particolarità morfologiche da potersi mettere in connessione con la patogenesi della malattia, o alcune peculiari sindromi cliniche. Così il caso di Vachell e Stavens presenta 520 calcoli intraepatici, quello di Lang ne annovera 258; alcuni dei casi che saranno da me illustrati si mostrano colpiti da una calcolosi che, lungo tutte le ramificazioni delle vie biliari intraepatiche e fino a zone assai vicine alla superficie dell'organo, raggiunge un numero altrettanto straordinario di concrezioni. Nè il numero straordinario dei calcoli in queste peculiari osservazioni si accompagna a limiti mediocri del volume di essi: poichè nel caso di Lang molti raggiungevano il volume di grosse ciliegie e i più piccoli avevano le dimensioni di piselli: nel caso di Vachell e Stavens alcuni raggiungevano più di 4 cm. di lunghezza e pesavano 270 grammi: nelle mie osservazioni il volume di alcuni calcoli era quello di grosse noci e le dimensioni di alcuni dei più voluminosi erano di $6 \times 4 \times 3$ cm. La osservazione di Domagk non presenta che piccoli — sebbene numerosi — calcoli colesterinici: ma l'essersi essi formati in una cisti epatica senza nessun fatto flogistico visibile, dava loro un particolare carattere: e lo stesso si può dire di un mio caso di calcolosi intraepatica alla periferia di un cancro del fegato. Infine uno dei casi che illustrerò, che d'altra parte è raro per la straordinaria entità dei calcoli, è unico all'aver presentato uno speciale meccanismo di morte (gastro-enterorragia) al quale tuttavia sono esposti tutti i colpiti da forme subacute o croniche di tale imponente calcolosi diffusa nell'interno del fegato. I casi di Hau-

ches e di Noguchi, sebbene abbiano presentato un unico calcolo intraepatico — unico per lo meno alla ricerca operatoria, — sono tuttavia interessanti, oltre che per ragioni cliniche (poichè ambedue furono felicemente asportati dal chirurgo e il primo fu diagnosticato prima dell'intervento mediante la radiografia), anche dal punto di vista dell'anatomia patologica poichè essi erano solitari e senza apparenti connessioni con i dotti biliari intraepatici.

Osservazioni personali.

Osservazione I. — Pasq. Giuseppe, a. 26, di Borgo S Lorenzo (Firenze), bracciante. Riassunto della storia clinica. Nulla di notevole nell'anamnesi familiare. A 12 anni fu colpito da morbillo. A 19 anni (1921) essendo sofferente per un senso di pesantezza e di oppressione in corrispondenza dell'ipocondrio destro, fu ricoverato in un turno ospedaliero per «ingrossamento di fegato». Non ebbe cefalea, non febbre, non turbe gastriche o intestinali, non ittero, non dolori. Le feci erano normali. Dopo 10 giorni si ristabilì perfettamente e non ebbe alcun disturbo durante 3 anni. A 22 anni (settembre 1924) fu colpito da modica itterizia, accompagnata da un certo senso di pesantezza e di ingombro all'ipocondrio destro. Le feci furono scolorate solo 2 volte. Dopo circa un mese l'itterizia scomparve, e il p. stette bene per qualche tempo ma nel novembre una sera fu colto improvvisamente da fortissimo brivido: la temperatura misurata solo il mattino seguente era di 39°; verso la metà del giorno la febbre cessò del tutto. A tale accesso febbrile non si accompagnò nè tinta itterica nè alterazioni delle feci nè alcun fenomeno soggettivo agli ipocondri. Nel febbraio il p. fu ancora colpito da itterizia, non accompagnata da febbre o da alterazioni delle feci o da particolari intense turbe soggettive, eccettuato un modico senso di pesantezza all'ipocondrio destro. In questo periodo il p. fu ricoverato in clinica medica. Egli presentava un colorito notevolmente itterico ma il suo stato di nutrizione era alquanto buono. Nulla di notevole si osservava all'esame clinico dell'apparato respiratorio; a carico dell'apparato circolatorio non si osservava che un lieve soffio sistolico avente la sua massima intensità in corrispondenza della punta e una notevole bradicardia (48 al minuto). L'addome era di forma e di volume normale, non presentava reticoli venosi superficiali, era indolente alla palpazione superficiale e profonda tranne che in corrispondenza della regione epigastrica ed ipogastrica destra. Non guazzamenti, non gorgoglio; stomaco nei limiti normali. Il fegato giungeva in alto sulla emiclaveare alla IV costa, debordava dall'arco costale nelle profonde inspirazioni di circa 5 cm. in corrispondenza della emiclaveare, tagliava la xifo-ombelicale a cm. 13 dall'apice dell'apofisi ensiforme, raggiungeva l'arco costale sinistro all'altezza dell'VIII cartilagine costale. La consistenza dell'organo era di poco aumentata in corrispondenza del lobo destro, notevolmente aumentata in corrispondenza del lobo sinistro. Il margine era di spessore normale; presentava una profonda incisura in corrispondenza della linea mediana dell'addome; era regolare in tutta la restante sua estensione. La superficie dell'organo presentava, specie in corrispondenza dell'epigastrio, irregolarità grossolane, di vario volume, poco prominenti. La palpazione dell'organo suscitava modico dolore, la cui massima intensità corrispondeva alla palpazione della zona superiore dell'epigastrio. Tali dolori provocati non avevano irradiazioni. Non si apprezzavano sfregamenti della regione epatica. La milza che in alto giungeva alla VII costa sulla ascellare media, sporgeva circa 2 dita trasverse dall'arco costale nelle profonde inspirazioni. La sua consistenza era lievemente aumentata; essa era indolente sia spontaneamente sia alla palpazione. Nulla di notevole a carico degli apparati urogenitale e nervoso. Sieroreazioni di Wassermann, Sachs-Georgi, Meinicke

tutte negative. Nulla di notevole a carico del sangue e della formula leucocitaria; resistenza globulare notevolmente aumentata. Feci colorate, urine con alquanta urobilina e con presenza di pigmenti biliari. Nei due mesi che il paziente ha trascorsi in clinica la temperatura è stata sempre inferiore ai 37°, tranne due fugacissimi rialzi termici a 38,5°.

Uscito di clinica, il p. è stato bene ed ha eseguito regolare servizio come guardia comunale per circa due anni e mezzo: quando nel dicembre 1927 accusò ad un tratto forte cefalea e senso marcatissimo di oppressione alla regione toracica; non ebbe febbre: ebbe invece una leggiera ematemesi, che due giorni dopo si ripetè alquanto grave. Introdotto in clinica medica l'a. era incosciente, non presentava temperatura febbrile, mostrava lieve tinta subitterica alle sclere, le mucose visibili erano di colorito rosa pallido. Presentava respiro periodico, grave tachicardia (160 al minuto). Addome di volume e consistenza normale, senza reticoli venosi superficiali. Milza in alto al VII spazio, in basso sporgente dall'arcata costale di circa dita 3 e 1/2. Il fegato giungeva in alto al V spazio intercostale, sporgeva dall'arcata costale di circa dita 2 e 1/2. Con sensorio completamente obnubilato e con i sintomi accennati il p. venne a morte il giorno seguente al suo ingresso in clinica.

Verbale di necroscopia. — Autopsia 15661, 23 dicembre 1927, settore dott. Costa. Costituzione scheletrica regolare. Nutrizione discreta. Muscolatura valida. Tipo costituzionale longilineo. Rigidità risolta. Colorito della cute terreo, mucose visibili pallidissime. Addome di volume normale, senza reticoli venosi.

Cavità cranica: dura madre libera da aderenze con la calotta. Tensione normale. Seno longitudinale superiore con coaguli. Pia madre trasparente ovunque. Cervello di dimensioni normali; vasi della base integri. Cavità ventricolari con scarso liquido limpido. Sostanza bianca e grigia degli emisferi, del cervelletto, del midollo allungato, fortemente anemica. Nulla a carico dei seni della base del cranio e della ipofisi.

Cavità toracica: posizione degli organi normale. Residui timici evidenti. Cavità pleuriche libere da aderenze e da versamenti. Foglietti pleurici integri. Cavità pericardica contenente circa 20 cmc. di liquido citrino limpido; foglietto parietale del pericardio integro. Cuore di dimensioni normali, di forma piuttosto globosa, con epicardio trasparente. Miocardio lievemente ipertrofico nel ventricolo sinistro, alquanto valido, di colorito piuttosto pallido. Ostio tricuspidale dilatato; aortiche sufficienti idrostaticamente, integre; mitrale col margine libero ispessito ma liscio e lucente. Aorta angusta (cm. 5 1/2 nel tratto ascendente), con intima integra e periarteria sottile. Coronarie integre, polmone di dimensioni normali, con piccole emorragie subpleuriche al margine posteriore e alla base, di consistenza lievemente aumentata; alla sezione in ambedue i polmoni e specialmente nel destro si trovano focolai emorragici di forma irregolarmente racemosa nei lobi inferiori e medii; il parenchima è aereato ovunque. I bronchi contengono in parte liquido sanguigno più abbondante nei grossi tronchi; hanno la mucosa integra e non sono ispessiti. I vasi polmonari sono integri; i gangli peribronchiali antracotici. L'esofago presenta nei terzi inferiore e medio rilevanti varici venose: sebbene la mucosa sia fortemente congesta, nessun vaso appare sanguinante attualmente. Nulla a carico della laringe, della trachea, della tiroide, delle linfoghiandole cervicali.

Cavità addominale: posizione degli organi normale. Altezza del diaframma a destra alla IV costa, a sinistra al IV spazio intercostale. Contenuto peritoneale assente; foglietti della sierosa integri. La milza pesa gr. 570; è di forma allungata e lobata. I suoi diametri sono di cm. 25 × 10 × 5; presenta capsula tesa, consistenza piuttosto molle; alla sezione essa appare di color rosso scuro scarsa di polpa e di sangue: non mostra evidenti i follicoli nè le trabecole connettivali. L'arteria splenica è integra. Lo stomaco si presenta fortemente dilatato, ripieno di circa 600 cmc. di sangue fluido; la mucosa è fortemente congesta ma non presenta alcuna soluzione di continuo. Tutto

il canale intestinale contiene abbondante sangue fluido e la mucosa è fortemente congesta; nessuna soluzione di continuo è rilevabile; l'appendice è integra; nulla a carico degli apparati linfatici intestinali. Le linfoghiandole mesenteriche, e soprattutto le celiache e quelle dell'ilo epatico e del legamento epato-duodenale, sono tumefatte talmente da raggiungere le dimensioni di piselli o ciliegie: al taglio esse appaiono piuttosto molli, bianco-rosee. Il pancreas non presenta nulla di notevole.

Il fegato pesa kg. 3,700; raggiunge le dimensioni di cm. 27 × 20 × 13,5; il suo limite inferiore taglia la xifo-ombelicale a circa 10 cm. dall'estremità dell'apofisi ensiforme, sporge di circa 1 cm. dall'arcata costale lungo la ascellare anteriore. La superficie dell'organo è di aspetto granuloso, a grossi nodi, di colorito grigio pallido; la glissoniana è ispessita, specialmente in alcune zone della faccia superiore. La consistenza del viscere non è uniforme ma si apprezzano qua e là zone di particolare consistenza e che danno la sensazione della presenza di corpi duri innicchiati nel parenchima in sede non molto lontana dalla superficie dell'organo. Alla sezione (fig. 1) il fegato oppone resistenza e stride al taglio: approfondito quest'ultimo, si scorge che i grossi e i medii dotti biliari intraepatici sono enormemente dilatati e ostruiti da concrezioni delle quali le maggiori misurano cm. 6 × 4 × 3, allineate lungo il lume sfiancato dei dotti e risalenti in lunga serie fino alle zone più vicine alla superficie dell'organo; sezioni esploratrici praticate parallelamente alla prima, ma in parti diverse, rivelano la diffusione della straordinaria calcolosi alla maggior parte del viscere lungo le ramificazioni sfiancate dell'albero biliare. Le concrezioni hanno superficie piuttosto rugosa, sono alcune di forma irregolarmente sferica, altre marcatamente allungata ed ovoidale: sono di colorito verde scurissimo, piuttosto friabili e alla sezione risultano costituite in modo omogeneo della stessa sostanza friabile nerastra, senza presentare nucleo tipico. Sulle superfici di sezione resulta evidente l'aspetto granuloso del parenchima poichè si osservano nodulini giallastri, rilevati, circondati da spesse travate connettivali che in alcune parti appaiono più molli e rosee, mentre in altre parti sono di aspetto bianco tendineo. La cistifellea è distesa da bile fluida giallastra, non contiene calcoli, la parete ne è ispessita e la mucosa atrofica. Il cistico è pervio; nell'epatico si trova un grosso calcolo cilindrico-ovoidale, scuro rugoso come quelli descritti nell'interno del fegato; un altro simile si trova nel coledoco. L'arteria epatica è integra, le diramazioni della porta sono pervie.

Le surrenali non presentano nulla di notevole. I reni sono piuttosto aumentati di dimensioni, hanno capsula bene svolgibile, superficie liscia, con evidenti le stellule del Verheyen; il parenchima è alquanto molle al taglio, la corticale è sporgente e congesta, anche la midollare è iperemica. Nulla di notevole a carico dei bacinetti, degli ureteri, della vescica, dei genitali.

Diagnosi anatomica: grave calcolosi biliare intraepatica e del coledoco. Cirrosi epatica biliare. Splenomegalia. Ittero. Varici esofagee; grave enterorragia. Focolai polmonari emorragici da aspirazione. Anemia metaemorragica. Aorta angusta; residui timici.

Reperti istochimici ed istologici. Sui calcoli furono eseguite con esito positivo le reazioni per i pigmenti biliari, per il calcio, per la colesterina. Quest'ultima fu dimostrata presente mediante la estrazione in etere, riprendendo il residuo con alcool e, previa filtrazione, precipitando con acqua: sul precipitato è stata eseguita la reazione della muresside (acido nitrico e ammoniaca) e inoltre la reazione del cloruro di acetile e del cloruro di zinco (su soluzione del precipitato in acido acetico) col metodo di Tschugeff. Il calcio è stato determinato alla fiamma dalle ceneri.

Sezioni dei varii visceri, previa fissazione in formalina e inclusione in paraffina, furono colorate coll'ematossilina-eosina, Mallory mod. da Vannucci per il connettivo, Acucharro-Rio-Hortega mod. da Volterra per il connettivo, Pappenhein per le plasmazellen, blu di toluidina, colorazione di Turnbull per l'emosiderina, di Weigert per le fibre elastiche. Sezioni del fegato, pure fis-

sate in formalina, furono sezionate al congelatore e colorate con il Sudan III-ematossilina. I frammenti del fegato erano stati prelevati da varie zone di esso.

Nel fegato si osserva una gravissima dilatazione dei dotti biliari, dai grossi dotti fino ai rami perilobulari: le cavità corrispondenti al lume dei dotti erano occupate pienamente (prima che le manualità tecniche le avessero espulse) dalle voluminose concrezioni descritte, le quali comprimevano le pareti dei condotti: in queste l'epitelio è scomparso e il contorno del lume è costituito esclusivamente da densi fasci di collageno (fig. 2). Alla sua volta tale parete connettivale giace in larghe ed irregolari zone di denso connettivo (corrispondenti ai primitivi spazi di Kiernann), le quali inviano propaggini larghe e profonde fino ad isolare i singoli lobuli epatici e su la minuta struttura delle quali tornerò tra poco. In tali larghe zone si osservano anche i rami ispessiti della vena porta e dell'arteria epatica, i quali presentano intensa ipertrofia della media e modicissima proliferazione dell'intima. Numerosissime ghiandole biliari ramificate o composte si osservano nello spessore delle pareti dei dotti biliari sclerosati e dilatati nel modo descritto: assai spesso tali ghiandole biliari appaiono anche all'esterno della sclerosata parete di quei dotti, immerse nella massa connettivale che si allarga e si protende tra gli acini. Si osserva in quest'ultimo, inoltre, qualche dotto bilifero restato immune da calcolosi e con epitelio cilindrico illeso, nonostante che un anello connettivale circondi il dotto stesso. Anche vasi linfatici dilatati si possono talora riscontrare in questa massa connettivale.

Quanto alla minuta struttura del connettivo che ha così proliferato partendo dagli spazi di Kiernann, si possono mettere in evidenza queste particolarità: mentre la parete dei grossi dotti biliferi enormemente dilatati dalle concrezioni è costituita da connettivo collageno densamente compatto e disposto in forma di robusto anello, il connettivo che corrisponde ai primitivi spazi triangolari non è così densamente compatto: tuttavia esso è in grandissima parte — e in moltissime zone esclusivamente — costituito da elementi a tipo decisamente collageno. Nodi localizzati (e a netto contorno) di infiltrazione linfocitaria, con presenza di rare plasmazellen e di elementi epitelioidi, si trovano talvolta tra i fasci di questo connettivo collageno e sembrano essere più facilmente reperibili in vicinanza di dotti biliferi dilatati ma ancora con epitelio integro e liberi da calcoli. Comunque, però, il collageno ha la più grande predominanza nella struttura delle zone di sclerosi e sono le propaggini dei suoi fasci che si approfondiscono tra i lobuli.

Tuttavia, nonostante la frequente profondità di tali propaggini, la costituzione acinosa è inalterata, le trabecole hanno conservato abbastanza bene la disposizione radiata intorno alla vena centrale, che è reperibile al centro o quasi al centro degli acini, nonostante che alcuni di questi sieno rimasti deformati dalla straordinaria proliferazione connettivale con punto di partenza dai grossi dotti biliferi. Le singole cellule epatiche presentano dimensioni all'incirca normali, sebbene non tutte abbiano la stessa grandezza. I nuclei prendono abbastanza bene il colore, non si hanno cellule col nucleo più voluminoso della norma o con due o più nuclei o con mitosi. Il protoplasma non presenta alcuna traccia di infiltrazione grassa nè mostra altre metamorfosi regressive in grado notevole, sebbene un modico rigonfiamento torbido sia riscontrabile non di rado a suo carico. Non ho mai osservato cellule a protoplasma chiaro come quello che — con le mitosi e le altre modificazioni nucleari — caratterizza le cellule neoformate. L'ittero delle cellule epatiche è modicissimo e limitato alle zone centrali di alcuni acini. La reazione del ferro è stata negativa nelle cellule epatiche. Le cellule di Kupfer sono integre e in parte forse proliferate ma senza fenomeni di fagocitosi. Il sistema delle fibre a graticcio non dimostra alterazioni chiaramente notevoli.

La mucosa della cistifellea si mostra del tutto priva di epitelio ed una intensissima ed estesa sclerosi colpisce tutta la parete della colecisti. Gli stessi reperti si osservano a carico della parete del coledoco e di quella dell'epatico.

La milza presenta un modico ispessimento della capsula; le trabecole connettivali si mostrano di dimensioni maggiori della norma, senza particolari lesioni degenerative; il reticolo perivasale appare ispessito nei suoi elementi; qualche arteriola centrale dei follicoli presenta ialinizzazione parziale della parete. I follicoli sono notevolmente ridotti sia di numero che di ampiezza. Il reticolo della polpa splenica si presenta alquanto ispessito e alcune maglie appaiono dilatate; nella polpa si osservano cellule globulifere fagocitanti, globuli rossi maturi disseminati e anche qualche globulo rosso nucleato (normoblasto?), sebbene in numero assai scarso.

Le linfoghiandole dell'ilo del fegato presentano proliferazioni del connettivo capsulare e trabecolare, ispessimento del reticolo dei follicoli, parenchima assai ricco di elementi linfocitari.

I reperti istologici degli altri organi (miocardio, rene, ecc.) consistono in anemia e in rigonfiamento torbido e la loro minuta descrizione è omessa per brevità.

Osservazione II. — Tom. Caterina, di a. 60, operata di entero-colecistostomia sotto rachianestesia novocainica.

Necroscopia 9600 (registro turni ospitalieri). 30 dicembre 1916.

Costituzione scheletrica regolare, nutrizione buona, rigidità risolta. Colorito della cute fortemente itterico. In corrispondenza della regione ipocondriaca destra e sulla linea xifo-ombelicale si trovano due ferite chirurgiche penetranti in cavità addominale, la prima a direzione orizzontale, la seconda verticale, ambedue con margini liberi da versamenti ematici e da infiltrazione purulenta, profondamente zaffate con garza. Aperto l'addome, si riscontra una modica quantità di sangue disseminato tra le anse intestinali; a destra e verso la fossa ileo-ciecale si ha un grosso coagulo cruoroso del volume di un pugno di adulto. Svolgendo la matassa intestinale si trova a circa 50 cm. dal duodeno una anastomosi intestinale per mezzo di bottone con il fondo della cistifellea. Asportando lo stomaco col duodeno in unione al fegato, si mette in evidenza il residuo di un'ulcera gastrica situata nella piccola curva col fondo formato dalla faccia inferiore del lobo sinistro del fegato. Aderenze tenaci e biancastre, che si trovano all'ilo del fegato, inglobano il coledoco nel suo punto di entrata nella parete del duodeno: in corrispondenza di tali aderenze esiste una ghiandola linfatica tumefatta, del volume di una nocciuola, biancastra, di consistenza piuttosto dura, modicamente succosa. Il tronco e i rami dell'epatico appaiono fortemente dilatati, modicamente dilatato il cistico, dilatata la cistifellea. Il cistico risulta pervio; tanto la cistifellea quanto il dotto epatico con le sue radici intraepatiche presentano nella loro parete interna zone di aspetto cicatriziale, mentre la mucosa è rosso-scura, senza decubiti. Essi sono ripieni di concrezioni di volume vario ma spesso raggiungente quello di grosse noci (5 × 4 × 2 cm.), di colore scuro, di forma irregolare, di consistenza piuttosto friabile, senza nucleo tipico: queste concrezioni sono disposte in serie nell'interno dei dotti biliari intraepatici e si sospingono fino alle diramazioni di terzo e quarto grado dei dotti biliari giungendo in qualche punto a farsi avvertire come noduli duri al disotto della superficie del fegato. Il fegato è alquanto ridotto di volume, ha superficie sagrinata per rilievi della grandezza di lenticchie e non molto sollevati: il colorito è verde nerastro, la consistenza piuttosto dura e non uniforme a causa delle concrezioni più voluminose e più vicine alla superficie esterna. Alla sezione si dimostra in tutta la compagine dell'organo la presenza di granuli bruni della grandezza di lenticchie e di grani di miglio che corrispondono alle concrezioni occludenti i più piccoli dotti biliari: soltanto i calcoli più voluminosi hanno le dimensioni di ceci; il parenchima mostra (a traverso una intensa colorazione itterica) i globuli epatici strozzati e isolati tra loro da tessuto retratto alquanto diffuso con le apaprenze del connettivo.

La milza è aumentata di volume, con capsula tesa, di consistenza modicamente molle, assai ricca di sangue, con modica polpa di colore piuttosto

scuro. I reni sono di volume lievemente diminuito, con capsula non bene svolgibile, con superficie lievemente granulosa, senza solchi profondi, con intensa imbibizione itterica; la corticale è piuttosto bassa e non sporge al taglio.

Nel torace si ha a carico dell'apparato respiratorio presenza di aderenze biancastre tenaci diffuse nel cavo pleurico sinistro; abbondante siero schiumoso con imbibizione itterica fuoriesce dalla superficie di taglio nei polmoni, i quali però sono aereati avunque. Il cuore ha integre le valvole e gli orifici corrispondenti; il miocardio è piuttosto flaccido, giallastro e opaco, con imbibizione biliare. Modiche lesioni ateromatose aortiche.

Diagnosi anatomica: laparatomia chirurgica. Entero-colecisto-stomia. Grave calcolosi della cistifellea e del dotto epatico, diffusa alle diramazioni biliari intraepatiche. Stenosi del coledoco per aderenze da pregressa ulcera gastrica. Cirrosi epatica biliare. Splenomegalia. Ittero da ritenzione. Degenerazioni parenchimali. Lieve sclerosi renale.

Ricerche complementari. Le ricerche complementari hanno dimostrato nei calcoli la identica composizione dei calcoli della osservazione precedente; anche i reperti istologici del fegato sono risultati del tutto corrispondenti a quelli già descritti, sia per quanto riguarda le alterazioni dei dotti biliari, sia per quanto concerne la lesione sclerotica: è da aggiungere soltanto che in questo secondo caso il connettivo ha assunto in ogni zona e interamente i caratteri del collageno. Anche le lesioni degenerative (rigonfiamento torbido) delle cellule epatiche sono un poco più accentuate e diffuse, sebbene mai sia presente infiltrazione grassa. Il sistema delle fibre a graticcio appare più sviluppato che nel caso precedente. Tuttavia sono anche qui sempre conservate la struttura acinosa del fegato e le normali connessioni con le vene centrolobulari, e nessuna zona di iperplasia o di rigenerazione delle cellule epatiche è apprezzabile.

OSSERVAZIONE III. — Scal... Annunziata, di a. 85.

Necroscopia 8141 (Reg. Turni ospedalieri), 20 maggio 1912.

Costituzione scheletrica regolare, stato di nutrizione alquanto buono; pannicolo adiposo piuttosto abbondante. Tinta subitterica della cute.

Cavità toracica. Posizione degli organi normale. Cavità pleuriche totalmente obliterate da aderenze tenacissime biancastre. Cavità pericardica pure obliterata *in toto* da aderenze tenaci. Cuore di volume piuttosto aumentato, flaccido, sfiancato. Nessuna lesione si osserva a carico delle valvole e dell'endocardio paretale; il miocardio è flaccido, colore foglia secca. I polmoni sono aereati ovunque e non presentano alcuna lesione notevole, tranne che il colorito pallido e la consistenza anelastica dei margini anteriori. I bronchi alla pressione emettono catarro in modica quantità: la loro mucosa è alquanto congesta, la parete ha dimensioni normali. Le linfoghiandole dell'ilo sono fortemente antracotiche e alcune presentano infiltrazione grigia tubercolare, con fenomeni di rammollimento caseoso. L'arco dell'aorta e l'aorta toracica presentano lesioni degenerative e iperplastiche a carico dell'intima, specialmente agli orifici delle intercostali; l'avventizia è sottile.

Cavità addominale. Il peritoneo parietale e viscerale si presenta opacato, con intensa iniezione vasale, disseminato di piccole chiazzette emorragiche. Nella loggia splenica e sotto il diaframma e sopra la parete posteriore dello stomaco è raccolto essudato verdastro fibrino-purulento: la sierosa corrispondente è tappezzata di pseudo-membrane. Nel cavo pelvico l'essudato è scarso. Esistono fatti di perisplenite e periepatite cronica, con aderenze tenaci tra diaframma, fegato, milza, stomaco, omento.

La cistifellea e il coledoco presentano parete ispessita e mucosa fortemente congesta e contengono qualche calcolo bilirubinico della grandezza di una ciliegia. Ma le più gravi lesioni colpiscono i dotti intraepatici, specialmente nel lobo sinistro del fegato: essi sono enormemente dilatati e pienissimi di calcoli di colore verde-scuro, senza nucleo tipico, fittamente stipati, dei quali la maggioranza ha le dimensioni di ceci. Uno di tali calcoli, incu-

neatosi nella radice sinistra del dotto epatico, l'ha ulcerata e perforata, dando origine alla peritonite. Il fegato ha dimensioni piuttosto aumentate, superficie granulosa e verdastra; stride al taglio; l'esame della sezione dà scarsi risultati per quanto riguarda il parenchima a causa della diffusa e intensa putrefazione. La milza, di dimensioni lievemente aumentate, appare ricca di connettivo ed è in preda a putrefazione. I reni hanno dimensioni piuttosto piccole, capsula male svolgibile, superficie a grossi nodi e con numerose piccole cisti. La corticale è bassa e dura. Nulla a carico delle surrenali e del pancreas, della vescica e del sistema digerente. L'aorta addominale presenta gravi lesioni degenerative e iperplastiche intimali.

Diagnosi anatomica: Colelitiasi gravissima, con perforazione di una radice dell'epatico per opera di un calcolo. Peritonite acuta fibrino-purulenta. Pleurite e pericardite croniche adesive. Tubercolosi cronica delle linfoghiandole dell'ilo polmonare.

Osservazione IV. — Quer... Angiolina, di Signa, di a. 24.

Riassunto della storia clinica (Clinica chirurgica, luglio 1914).

Anamnesi familiare negativa. La p. è amenorroica da circa un anno. Da bambina ebbe linfomi specifici cervicali bilaterali che furono operati. Circa tre anni or sono, cioè a 21 anni di età, la p. ebbe a soffrire per accessi dolorosi coi caratteri della colica epatica, accompagnati da ittero: sottoposta a lunga cura medica, ne ricavò un certo miglioramento: in seguito però i fenomeni ricomparvero con notevole intensità e la p., ricoverata in un reparto chirurgico ospedaliero, fu sottoposta ad atto operativo (colecisto-stomia) per colecistite calcolosa. Un mese e mezzo dopo tale intervento, il chirurgo ritenne opportuno eseguirne un altro, con cui praticò la colecisto-entero-stomia. In seguito a tali interventi i fenomeni dolorosi e la itterizia erano completamente scomparsi, ma un mese dopo si ripresentavano accessi dolorosi intensi con ittero e disturbi dietetici, perdurando i quali la paziente è stata costretta a ricoverarsi in clinica.

Esame generale: grave deperimento generale, ittero manifesto, pannicolo adiposo scarso. Dall'entrata in clinica la p. ha rialzi termici quotidiani, che si sono ultimamente accentuati. La curva termica ha preso i caratteri della remittenza e talora della intermittenza; il massimo raggiunto è stato 39,8. All'apparato respiratorio si nota respiro aspro su tutto l'ambito, a carico del cuore si ascoltano soffi anemici. Esame clinico: due cicatrici operatorie di vecchia data si osservano al quadrante superiore destro dell'addome, ove si palpa in profondità una resistenza irregolare e si provoca dolore vivo con la pressione anche superficiale. Addome lievemente disteso.

Nelle urine, pigmenti biliari presenti, urea 6,62. Feci grigio-chiare, lievemente giallastre: pigmenti biliari presenti in piccola quantità; Weber negative.

Intervenuti sotto anestesia cloro-eterea, si scoprono aderenze multiple tra la faccia inferiore del fegato, la cistifellea, il duodeno, il colon trasverso: distaccatele, si mette in evidenza la cistifellea ed il punto in cui essa è unita al digiuno. Incisione della colecisti, introduzione di un Nélaton fissato poi con un punto alla parete, zaffamento interno, sifone.

Il sifone ha funzionato soltanto nei primi due giorni: poi si è avuto emissione dalla ferita di bile e feci provenienti dal duodeno. Si è aggiunto poi un ascesso della parotide, che è stato inciso. Ma le condizioni della paziente sono precipitate fino alla morte.

Verbale di necroscopia. — Autopsia 8844 (registro turni ospedalieri), 27 agosto 1914.

Costruzione scheletrica regolare, marcata denutrizione. Cute, sclere, mucose visibili fortemente itteriche. Ferita chirurgica recente alla regione parotidea sinistra. Nella regione ipocondriaca destra si ha, oltre a una cicatrice da antico intervento chirurgico, una ferita chirurgica recente zaffata con decorso parallelo all'arcata costale destra, decorrente 2 cm. sotto di essa, in-

teressante il muscolo retto addominale di destra e che, giunta al margine esterno di questo, si porta in basso per circa 8 cm.

Torace: posizione dei visceri normale, scarsi residui timici in via di involuzione. Cavità pleuriche con aderenze tenaci biancastre alla base di sinistra, libere nelle rimanenti sedi. I foglietti pericardici sono parzialmente aderenti, specialmente verso la base, e la cavità pericardica contiene circa 70 cmc. di liquido fibrino purulento; la sierosa è opaca, congesta e spesso coperta dalle stratifioazioni dell'essudato. Il cuore ha dimensioni aumentate, è flaccido, non presenta lesioni a carico delle valvole e dell'endocardio parietale; il miocardio è pallido, giallastro, flaccido. Nei polmoni si hanno focolai disseminati di epatizzazione; numerose piccole emorragie traspaiono attraverso la pleura viscerale. L'aorta toracica è integra.

Addome: si notano aderenze multiple facilmente distaccabili tra colon trasverso, tenue, fegato e parete anteriore dell'addome in corrispondenza delle ferite chirurgiche; il digiuno è anastomizzato con la cistifellea e i due capi dell'ansa sono alla loro volta anastomizzati tra di loro; l'entero-entero-anastomosi funziona perfettamente, mentre la cisto-entero-anastomosi è quasi completamente occlusa. La cistifellea è molto ridotta di capacità ed ha mucosa tumefatta e congesta; il coledoco è sempre pervio; l'epatico, dilatato, è ripieno di calcoli e la serie di questi si continua esageratamente abbondante in tutti i rami delle vie biliari intraepatiche, intorno alle quali si osserva spessissimo formazione di ascessi. Tali calcoli presentano un colorito verde scurissimo, sono friabili e non mostrano un nucleo tipico; essi sono addossati l'uno all'altro e stipati dentro i canali biliari dilatatissimi e la loro serie prosegue lungo le ramificazioni di tali canali fino ad arrivare vicino alla superficie del fegato. La grandezza delle concrezioni oscilla dalle dimensioni di ciliege a quelle di noci. L'ostacolo principale al deflusso della bile è costituito dalla calcolosi: allo stato attuale un drenaggio con tubo di gomma nella cistifellea riversava all'esterno la scarsa bile che arrivava a quella attraverso il cistico pervio.

Il fegato presenta dimensioni aumentate, superficie a piccoli granuli, verdastra. Al taglio, che offre resistenza, si apprezzano le lesioni delle vie biliari sopra descritte. La milza è aumentata di volume e presenta capsula spessa, ricco connettivo, scarsa polpa. I reni sono di volume normale e non presentano alcuna lesione degna di nota, tranne un lievissimo aumento della corticale. Nelle surrenali, nel pancreas, nei genitali, nell'aorta addominale nulla di notevole.

Diagnosi anatomica: colecisto-entero-stomia. Gravissima calcolosi intraepatica. Angiocolite purulenta. Pericardite purulenta. Degenerazioni parenchimali.

Osservazione V. — Necroscopia 451 (Registro cliniche). Benc.... Eugenio, di a. 48, calzolaio, del Bagno a Ripoli (Firenze).

Costituzione scheletrica regolare; nutrizione scadente; pallore notevole della cute.

Torace: posizione dei visceri normale. Cavità pleuriche libere da aderenze e da versamenti. Nel mediastino anteriore, immediatamente sopra al diaframma, si hanno nodi neoplastici bianco-rosei e molli. Aperta la cavità pericardica, si nota che l'apice del cuore aderisce al pericardio parietale mediante lasse aderenze costituite da un nodo neoplastico, di colorito bianco-roseo, di consistenza molle, della grandezza di un pisello; nel cavo pericardico è contenuto scarso liquido limpido. Il cuore è flaccido ed il miocardio è opaco, con chiazzette giallastre; gli apparati valvolari sono integri. L'aorta toracica ha modiche lesioni degenerativo-iperplastiche intimali. I polmoni hanno dimensioni normali; a traverso la pleura viscerale si scorgono nodi bianco-rossi, disseminati, di apparenza neoplastica e delle dimensioni di piselli; la consistenza dei polmoni è disuguale per la presenza nell'interno — dimostrata alla se-

zione — di noduli simili ai già descritti. I margini anteriori polmonari sono pallidi e anelastici.

Addome. La cavità peritoneale contiene circa 500 gr. di liquido con intensa imbibizione emorragica e con scarsa fibrina. La sierosa appare integra. Nulla di notevole si osserva a carico dello stomaco, del pancreas, dell'intestino, delle linfoghiandole mesenteriche. Il fegato presenta dimensioni aumentate, superficie irregolare per presenza di macchie neoplastiche rilevate, ombelicate, molli, di colore giallastro-roseo, confluenti in forma di grosso nodo nel lobo sinistro del fegato; la sezione di questo dimostra l'approfondirsi vasto di tali masse neoplastiche nella profondità del parenchima; nei vasi biliari che passano tra tessuto sano e tessuto cancerigno sono impegnati calcoli di colorito verdastro-scuro, delle dimensioni di ceci, di consistenza friabile, senza nucleo tipico. La cistifellea contiene bile fluida e le pareti e la mucosa appaiono integre. Ugualmente pervii sono il coledoco, il cistico, l'epatico. Le linfoghiandole dell'ilo sono ingorgate, molli, rosee al taglio. La milza presenta dimensioni lievemente aumentate, capsula piuttosto tesa, parenchima molle, ricco di sangue e di polpa. I reni sono aumentati di volume, hanno capsula ben svolgibile, superficie liscia, giallastra, corticale lievemente spergente e torbida. Nulla a carico del pancreas, dello stomaco e dell'intestino, della vescica e dell'aorta addominale.

Diagnosi anatomica: neoplasma del fegato, con metastasi ai polmoni, al mediastino, al pericardio. Calcolosi intraepatica. Ascite. Degenerazioni parenchimali.

Concezioni patogenetiche sulla calcolosi intraepatica.

Anzitutto è da porsi la questione se la calcolosi intraepatica sia una malattia primitiva, autoctona, del fegato, o sia secondaria ad affezioni morbose delle vie biliari extraepatiche. L'origine autoctona dei calcoli intraepatici era ammessa già da Thudicum, che aveva creduto di veder riprodotto in alcuni calcoli biliari lo stampo dei piccoli condotti biliari intraepatici. Cassaet (confortato da alcune osservazioni di Fauconneau-Dufresne) avrebbe addirittura descritto in un caso da lui illustrato una enorme quantità di calcoli intralobulari, i quali si sarebbero sviluppati a spese di alcune trabecole epatiche. Calcoli nei lobuli epatici aveva del resto descritto assai prima Riedlino in una osservazione alla esattezza della quale, però, Morgagni esitava a credere. Siccome l'analisi chimica dimostrò analogia di composizione tra i voluminosi calcoli biliari e le incrostazioni trabecolari, Cassaet ne concluse che il fegato stesso può prender parte alla genesi dei calcoli. Hoffmann tuttavia sottopone a critica sia questa conclusione, sia i reperti di Cassaet: « l'ittero delle cellule epatiche, fenomeno banale, non crea la predisposizione per la litiasi e anche le precipitazioni nei capillari biliari non ne sono una origine conosciuta. Sarebbe dunque necessario avere altri fatti ancora per assicurare l'esistenza di calcoli provenienti dalle cellule epatiche ». D'altra parte, però, il caso operato da Hawches e quello operato da Noguchi avrebbero dimostrato non solo la esistenza di una calcolosi primitiva intraepatica ma anche la indipendenza del calcolo dai dotti biliari intraepatici: « il calcolo era libero nel tessuto epatico e nessuna connessione esso presentava con i dotti biliari intraepatici » (Noguchi).

Secondo Fauconneau-Dufresne sarebbe possibile la esistenza di calcoli nell'interno del lobulo epatico ma essi acquisterebbero questa sede solo secondariamente, perdendo le loro connessioni con le vie biliari. Quanto a Hoffmann egli ritiene che i calcoli provengano da un deposito organico derivante da un catarro delle vie biliari intraepatiche, catarro favorito o no da una stasi biliare: il substrato organico proveniente per causa flogistica dall'epitelio dei canali biliari e delle loro ghiandole si impregnerebbe di sostanze biliari: mentre la colesterina proverrebbe dalla bile stessa o forse da modificazioni degli epiteli. Insomma dentro lo stesso gruppo dei sostenitori della origine autoctona della calcolosi intraepatica c'è contrasto tra alcuni che ritengono la cellula epatica stessa contribuire alla formazione del calcolo e altri che si oppongono a questa concezione e vedono la genesi della malattia nella patologia delle vie biliari intraepatiche. La concezione della genesi secondaria della calcolosi intraepatica ha avuto un'espressione oscura nella ipotesi di Langenbuch, secondo il quale si tratterebbe per lo più di calcoli migrati dalla colecisti verso il fegato (?).

Una posizione eclettica è assunta da Beer: soltanto rari calcoli aventi sede nell'albero biliare interno al fegato, contemporanei a calcolosi extraepatica e presentanti la stessa natura dei calcoli extraepatici, possono essere ritenuti — secondo Beer — secondarî; di solito invece la calcolosi intraepatica si sviluppa non per migrazione dalle vie extraepatiche (anche se in queste è contemporaneamente presenza di calcoli) bensì per neoformazione nel fegato. Sull'esame dei suoi casi personali Beer dà importanza alla stasi biliare e all'angiocolite, pur riservando un margine a fattori ignoti per spiegare la formazione non rara di calcoli in tumori papillari del fegato e a vie biliari assolutamente integre.

Recentemente la concezione secondaria si è affacciata di nuovo alla critica nella interpretazione che Lang ha dato alla rara calcolosi da lui illustrata. Appunto, più che una concezione patogenetica generale della calcolosi intraepatica, Lang ha cercato di costruire la essenza patogenetica del proprio caso personale: non è, quindi, del tutto legittimo attribuire alla sua costruzione interpretativa un valore che l'autore non le ha dato in modo ben definito: tanto più che egli ha evitato ogni critica e ogni confronto tra il suo ed i casi precedentemente descritti: comunque, Lang ritiene che « con diverse poussées, le iniziali nei dotti extraepatici accompagnate dall'intervento del *b. coli,* si è andata formando la causa di tutti quei numerosi calcoli a distanza nei dotti intraepatici senza che in questi il *b. coli* abbia agito direttamente; del quale fatto si ha la prova nella mancanza di un reperto istologico per un processo essudativo pari alla entità e al numero dei calcoli: quindi assenza di un testimonio per una formazione di questi con un processo patogenetico identico a quello avvenuto nella cistifellea ». I calcoli intraepatici si sarebbero formati non per l'intervento diretto dell'agente infettivo, ma per il propagarsi dell'onda delle « precipitazioni ritmiche », onda sollevatasi nelle vie extraepatiche.

Critica delle varie concezioni; patogenesi della malattia.

I. — Di fronte alla interpretazione di Cassaet e alla critica ad essa rivolta da Hoffmann quale è la posizione da assumere? Esiste insomma una calcolosi intraepatica con punto di partenza nella stessa cellula epatica e non nelle vie biliari, sia pure intraepatiche?

Si può essere perfettamente d'accordo con Hoffmann nel ritenere di esistenza discutibile il reperto descritto da Cassaet di calcificazioni nucleari nelle cellule epatiche a protoplasma ancora integro: e allo stesso modo si deve ammettere con Hoffmann che l'ittero delle cellule epatiche e le precipitazioni nei capillari biliari, fenomeno banale, non hanno niente a che fare con la litiasi. Ma, comunque sia, è difficilmente accettabile il fatto che questi « piccoli calcoli » (poichè lo stesso Hoffmann in altri luoghi del suo lavoro li chiama così) si sieno sviluppati a spese di trabecole cellulari epatiche: ogni dato di morfologia che darebbe base a questa pretesa derivazione è stato certamente male interpretato da Cassaet: infatti le numerose apparenze di passaggio tra i blocchi descritti e le cellule semplicemente infiltrate di pigmenti biliari erano date esclusivamente dalla varia quantità di pigmento intracellulare o accumulato in blocco nei canalicoli biliari: il protoplasma non giuocava verosimilmente alcuna parte in queste apparenze di transizione. Quello che avrebbe potuto meglio persuadere al concetto di Cassaet sarebbe stato la dimostrazione di cellule epatiche nella struttura del calcolo (sebbene anche raggiunta la positività di questa dimostrazione rimanessero sempre interpretazioni svariate); ma la stessa dimostrazione si può ritenere mancata poichè l'unica pretesa cellula rinvenuta da Cassaet era assai simile alle concrezioni di bilirubinato ma altrettanto lontana dalla struttura cellulare. Per concludere, mi pare che non si possa concedere a Cassaet che i reperti da lui illustrati consistano realmente in una litiasi delle primissime vie biliari, e in ogni modo è assolutamente infondata la interpretazione di lui sulla genesi epiteliale delle concrezioni intraepatiche.

Nè la osservazione di Noguchi e quella di Hawches portano una dimostrazione istologica e particolareggiata della possibilità di una genesi intralobulare nel senso di Cassaet: poichè troppo leggero è il fondare una concezione patogenetica di tanta importanza sul semplice fatto (rilevato, a quanto pare, macroscopicamente) che « il calcolo era libero nel tessuto epatico e nessuna connessione esso presentava con i dotti biliari intraepatici » (Noguchi).

Quanto alla interpretazione di Fauconneau-Dufresne, secondo il quale i calcoli penetrerebbero secondariamente nel tessuto lobulare perdendo le loro comunicazioni con le vie biliari, anch'essa sembra difficilmente accettabile in quanto una qualche reazione dei tessuti compressi dovrebbe esser dimostrabile intorno al calcolo, e in ogni modo si dovrebbero trovare reperti corrispondenti alla primitiva parete biliare o a suoi residui o a suoi esiti patologici.

In conclusione, mai è stato potuto dimostrare che la cellula epatica stessa contribuisca alla formazione del calcolo; in tutti i casi si tratterebbe quindi di calcolosi delle vie biliari.

II. — Esclusa la possibilità che alla genesi della calcolosi intraepatica contribuisca la cellula epatica stessa, resta a vedere se la genesi della malattia risieda nella patologia delle vie biliari intraepatiche oppure in quella delle vie extraepatiche.

Ma anzitutto occorre tener presente la diversa morfologia della calcolosi intraepatica. In alcuni casi essa assume una forma diffusa a tutto l'albero biliare intraepatico, il quale ne rimane interamente bloccato: altre volte invece accade (e si tratta per lo più di circostanze speciali, come cisti epatiche, ascessi epatici, neoplasmi del fegato) che il calcolo è solitario, oppure i calcoli sono riuniti in una ristretta zona del fegato — zona che corrisponde alla cisti o all'ascesso — mentre tutte le restanti parti restano assolutamente integre.

Ebbene, non soltanto dal punto di vista della morfologia, ma anche e più da quella del significato e della patogenesi, le due forme son del tutto distinte. Appunto la osservazione da me riferita di calcolosi intraepatica alla periferia di un cancro del fegato, come pure i casi di Domagk (litiasi colesterinica in una cisti epatica), di Hawches e di Noguchi (calcolo solitario di bilirubinato asportato chirurgicamente), di Siber (51 calcoli colesterinici in un ascesso) e di Tomson (litiasi in un ascesso) costituiscono osservazioni di tale forma di calcolosi intraepatica: calcolosi intraepatica « solitaria », nel senso di « non diffusa ». Le cause del tutto focali di stasi biliare che si son verificate nella cisti biliare o alla periferia del tumore, e quelle meccaniche e chimiche originatesi nelle raccolte ascessuali, hanno portato a una litiasi che non può esser confusa con quella che occupa tutto l'albero biliare intraepatico. In questo senso giudica anche Noguchi, il quale ritiene che in questi casi si tratti (alla stessa stregua dei calcoli penetrati nel fegato mediante perforazione della colecisti) di spuria (*unechte*) calcolosi intraepatica.

Oscuri restano invece i casi di Noguchi stesso e di Hawches, poichè si trattava di un calcolo unico intraparenchimale (Hawches ha potuto dare la dimostrazione radiografica di tale unicità) senza rapporto con le vie biliari intraepatiche: l'essere stati ambedue i casi osservati mediante l'intervento chirurgico, e quindi illustrati in modo necessariamente e in gran parte incompleto, fa mancare la base ad ogni interpretazione e congettura finchè osservazioni uguali non riceveranno luce al tavolo anatomico.

Mentre in questa calcolosi intraepatica solitaria, la genesi della quale è certamente autoctona, le vie biliari extraepatiche sono di solito integre, queste sono abitualmente lese da calcolosi nella forma intraepatica diffusa. Questo fatto, intravisto da Beer, non ha ricevuto dagli Autori posteriori l'attenzione che esso merita: eppure esso è facilmente constatabile. Esiste, è vero, un caso illustrato da Hoffmann e da lui ritenuto « appartenente a quel gruppo, piuttosto raro, di litiasi con vescicola biliare e grossi dotti restati indenni, mentre che la litiasi si svolge unicamente nei condotti intraepatici »: però, se la presenza di calcoli era dimostrabile soltanto nei dotti in-

traepatici, è da aggiungere che anche la cistifellea « presentava aderenze multiple » e la sua parete si mostrava al microscopio « con mucosa fortemente modificata (?) e sprovvista di nuclei »: per quanto l'accenno alle lesioni istologiche della cistifellea sia alquanto incompleto, tuttavia esso è sufficiente indizio di gravi lesioni che certamente erano presenti nell'organo. Il trovare la cistifellea libera da calcoli, ma con le traccie di pregresse lesioni acute, è — a mio parere — ancora più grave (ai fini di una correlazione con la litiasi intraepatica) che il trovar qualche calcolo in una colecisti a pareti integre; e in ogni modo è tolta di mezzo la pretesa eccezione al fatto che nella calcolosi intraepatica diffusa le vie biliari extraepatiche sono lese o da affezioni in atto o dai postumi di affezioni acute pregresse. Del resto anche in uno dei miei casi non era presente calcolosi della cistifellea, ma le gravissime lesioni croniche della parete della colecisti autorizzano a ritenere che anch'essa era stata colpita in precedenza da gravi processi flogistici acuti.

È allora il caso di domandarci: delle due calcolosi presenti, la intra- e la extraepatica, quale è la prima in ordine di tempo? O sono esse concomitanti?

Certamente la intraepatica non è antecedente alla extraepatica, poichè non esistono casi di calcolosi intraepatica diffusa con vie biliari esterne istologicamente integre. Al contrario due osservazioni di sabbia biliare intraepatica con calcolosi extraepatica di notevole entità, riscontrate nel materiale necroscopico da me indagato (cfr. Tav. 1), fanno testimonianza che le concrezioni intraepatiche si formano in un tempo secondario rispetto alla calcolosi dei grossi dotti biliari e della cistifellea. Del resto altri fatti tendono a separare la litiasi intra- dalla extraepatica: così in alcuni casi di Hoffmann e di Beer il tipo dei calcoli extraepatici era diverso da quello delle concrezioni riscontrate nell'interno del fegato: così in altri casi (come nel primo di Hoffmann) la lesione extraepatica era ormai cronica, mentre il processo era ancora nello stadio di acuzie nelle vie biliari intraepatiche; e finalmente il fatto notevole che i calcoli intraepatici sono sempre dello stesso tipo tra loro: d'altra parte la loro diffusione nell'albero biliare intraepatico e il completo blocco di questo fanno pensare che una causa, per lo meno determinante, debba essersi trovata nel punto nodale dell'albero stesso.

III. — Quanto al meccanismo intimo di formazione della calcolosi intraepatica, ammettere una migrazione di calcoli biliari dalla cilecisti verso il fegato nel senso di Langenbuch e quale Beer, pur limitandola a una esigua parte dei casi, non ha rifiutata, sembra assai difficile, in accordo in questo con la maggioranza degli autori.

La concezione di Hoffmann, sebbene fondata su indiscutibili reperti istologici, dà a tali reperti una posizione troppo centrale ed esclusiva nella patogenesi della malattia. Infatti l'aver dimostrato in alcuni distretti del fegato calcoloso la necrosi flogistica dell'epitelio dei canalicoli biliari, il quale si era distaccato in masse in parte incolore in parte colorate dalla bile, non è sufficiente per ritenere che quelli sono gli elementi costituenti primitivi del

calcolo; se così fosse, la calcolosi intraepatica dovrebbe avere una frequenza poco lontana da quella delle angiocoliti necrotizzanti.

Lang, nella interpretazione del suo caso, costruisce la seguente interpretazione patogenetica. Egli pensa che una ipercolesterinemia (esogena alimentare o endogena reticolo-endoteliale) abbia portato ipercolesterinia biliare, donde deposizione di colesterina, favorita anche dalla distruzione degli agenti che la tengono solubilizzata, distruzione prodotta dal *b. coli*. Con la colesterina precipiterebbe anche il pigmento e così si formerebbero calcoli nelle vie extraepatiche; infine la progressione dell'onda delle precipitazioni ritmiche produrrebbe la calcolosi intraepatica, senza intervento diretto del *b. coli* sulle vie biliari intraepatiche.

Anche se applicata al singolo caso di Lang, tale interpretazione non può essere però accolta senza riserve. Anzitutto da alcuni autori (Chauffard, Grigant) è stato dimostrato che la quantità della colesterina nel sangue è indipendente da quella della bile. In secondo luogo non esistevano calcoli puri di colesterina, e anche nei calcoli esistenti la colesterina era rivelabile solo chimicamente. Inoltre non si ha nella descrizione di Lang alcun accenno di diversa costituzione tra calcoli della colecisti e calcoli intraepatici, mentre, secondo Lang, i primi avrebbero avuto origine infettiva, i secondi colloidale e asettica. E finalmente, se l'onda delle precipitazioni ritmiche fosse sufficiente a produrre calcolosi intraepatica dopo la formazione dei calcoli nelle vie biliari extraepatiche, come mai la c. i. è così rara in confronto alla extraepatica?

D'altra parte ho già esposto nel paragrafo precedente i fatti che persuaderebbero a dare una certa importanza alle lesioni delle vie biliari extraepatiche nella patogenesi della calcolosi intraepatica e che quindi, fino a un certo punto, procederebbero di pari passo alla concezione di Lang. La interpretazione che io azzardo avanzare tiene appunto conto di questi fatti e nello stesso tempo dei reperti di Hoffmann e delle obbiezioni alle quali è esposta la interpretazione di Lang.

Io seguirei per la interpretazione della malattia questo concatenamento logico di fatti: la mucosa delle vie biliari extraepatiche è caratterizzata da un rivestimento di elementi cellulari che dal punto di vista funzionale sono elementi di riassorbimento: assorbimento che si svolge in particolare a carico degli acidi grassi e dell'acqua della bile. Ebbene, appunto nelle vie extraepatiche, cioè proprio dove la bile è più densa per l'avvenuto assorbimento di acqua e più viscosa per l'attività coesiva della mucina, avviene così frequentemente la calcolosi in individui con preesistente discrasia specifica.

Libero invece da calcolosi è sempre il sistema dei canalicoli secretori anche nella forma intraepatica: insomma la calcolosi intraepatica non supera i canali biliari perilobulari, primo segmento delle vie escretrici (passaggio di Hering) e soprattutto ha sede, oltre che nelle radici dell'epatico, nei canali biliari interlobulari, secondo segmento delle vie escretrici. Insomma la calcolosi si trova soltanto dove esistono epiteli con elementi a fun-

zione riassorbitiva. Ne viene che nelle relativamente frequenti discrasie di modica intensità la calcolosi si verifica soltanto dove normalmente si hanno la stasi, la densità e viscosità della bile, cioè nella cistifellea e nei grossi dotti: e del resto anche se si ha stasi intraepatica o addirittura angiocolite ascendente la discrasia non è così eccessiva da portare alla formazione di calcoli nell'interno del fegato. Ma se l'alterazione discrasica è così grave che la bile è densa anche nell'interno del fegato, su questa bile alterata e soffermantesi il riassorbimento di acqua e di acidi grassi (solubilizzanti della colesterina) per opera degli epiteli biliari perilobulari e interlobulari deve avere i più gravi effetti, anche se tale azione degli epiteli biliari rientra ancora di per sè nella perfetta fisiologia. D'altra parte difficilmente questi epiteli si manterranno a lungo normali (data la anormale situazione del flusso e della composizione biliare) e una iperplasia funzionale si avrà in uno stadio ancora lontano dall'infiammazione.

Così stando le cose in questa fase di « ingorgo biliare », basterà una qualsiasi lesione delle vie biliari extraepatiche per precipitare la malattia: ecco quindi in giuoco la causa determinante, causa che per lo più appare nelle vie extraepatiche: la discrasia infatti, come ha preparato un minaccioso ristagno biliare nelle vie intraepatiche, ha già portato a buon punto nelle vie extraepatiche (per le ragioni già dette di morfologia e di fisiologia) affezioni in atto, per lo più a tipo di colelitiasi. Questa causa determinante potrà agire o soltanto meccanicamente e colloidalmente e quindi (rara evenienza) in modo asettico come vorrebbe Lang nel suo caso, oppure (evenienza assai più facile) mediante propagazione della flogosi come vuole Hoffmann.

Questa interpretazione è applicabile — mi sembra — alla grandissima maggioranza dei casi, per lo meno dei casi conosciuti. Certamente, però, anche una « colangite lenta » nel senso di Umber più che in quello originale di Naunyn, cioè nel senso di una infezione cronica delle *prime* radici biliari, potrebbe apparire teoricamente come il primo fondamento di calcolosi intraepatica. Nessun autore, tuttavia, ha dato alla colangite lenta una qualche importanza in questo senso: e nessun caso particolare di calcolosi intraepatica ha finora suggerito il richiamo ad essa.

Insomma: *a*) da una parte una straordinaria densità discrasica della bile, il più lungo soffermarsi di questa nel fegato con conseguente maggior riassorbimento di acqua e acidi grassi per opera degli epiteli biliari; *b*) dall'altra la contemporanea calcolosi extraepatica causata o favorita dalla discrasia e la ripercussione ora colloidale ora (più spesso) settica sulla bile soffermantesi nelle vie biliari intraepatiche: rappresentano i momenti patogenetici più verisimili della calcolosi intraepatica diffusa.

Interpretazione dei casi personali; quadro anatomo-clinico della malattia.

Con la peculiare entità del quadro anatomico fa contrasto la relativa modestia della sintomatologia, per lo meno nelle prime fasi dell'affezione. Schematizzando la storia clinica del primo dei casi da me osservati, si trat-

tava di un uomo che non presentava alcuna malattia famigliare e che, prima dell'inizio della malattia, che infine lo condusse a morte, non era stato colpito che da morbillo all'età di 10 anni. A 19 anni il paziente soffrì per circa 10 giorni di « ingrossamento di fegato » senza febbre, senza ittero, senza dolori e senza turbe gastro-intestinali. Per due anni stette poi benissimo, ma a 22 anni fu colpito, a brevi intervalli, da tre accessi di itterizia (di cui il più lungo durò due mesi) non sempre febbrili, non sempre con scoloramento delle feci, senza dolori a tipo di colica: ma già il fegato, assai aumentato di volume, presentava, specie in corrispondenza dell'epigastrio, irregolarità grossolane, di vario volume, poco prominenti e la sua consistenza era notevolmente aumentata ma in modo non uniforme nei due lobi. Per i tre anni seguenti il paziente non ebbe disturbi di sorta, finchè fu colpito all'improvviso dall'ematemesi che, ripetendosi varie volte e sempre più grave nello spazio di tre giorni, lo condusse a morte.

Mettendo a confronto lo schema di questo decorso clinico con la concezione patogenetica esposta nel paragrafo precedente (al quale perciò rimando), si può individuare nell'« ingrossamento di fegato » fugace, senza ittero e senza febbre, insorto all'età di 19 anni, la prima fase della malattia, fase corrispondente all'ingorgo biliare. Gli accessi insorti a 22 anni, accessi con brivido e febbre (sebbene assai fugaci), con più notevole durata e con insistente ripetizione, presentano un rilievo maggiore di quello del transitorio ingrossamento di fegato sofferto a 19 anni e nascondono verosimilmente in sè (sebbene oligosintomatici) l'insorgenza della calcolosi, come tenderebbero a confermare i reperti semejotici rilevati nell'ultimo attacco itterico svoltosi in Clinica. Da questo momento il processo è divenuto cronico e si è instaurata la proliferazione del connettivo a punto di partenza biliare; anche le lesioni delle vie extraepatiche hanno subìto evoluzione cicatriziale.

A questo punto è necessario aprire una parentesi per dare il giusto significato a questa proliferazione connettivale intraepatica. Siamo di fronte a una vera e propria cirrosi o si tratta soltanto di una sclerosi? Se fino a pochi anni fa si poteva applicare impunemente il nome di cirrosi a processi che oggi appaiono di natura assai diversa tra loro, uno speciale significato e uno stretto concetto morfologico si deve connettere oggi a tale termine, al riflesso delle discussioni e delle conclusioni che recentemente si sono intrecciate e sono state emesse. La mancanza di attiva iperplasia pseudolobulare dell'elemento parenchimale, l'assenza di lobulo invertito, la tenuità dei fenomeni degenerativi parenchimali, il carattere decisamente maturo della maggior parte (1° caso) o di tutto (2° caso) il connettivo, le condizioni dei rami portali, l'assenza di una vera anarchia strutturale (Umbau di Kretz) rappresentano elementi di valore diverso ma ugualmente convergenti alla interpretazione di una sclerosi piuttosto che di una cirrosi. Perciò io ho usato intransigentemente il termine di « sclerosi » per indicare la lesione che accompagna alcune delle calcolosi intraepatiche da me illustrate.

Riprendendo il disegno, sopra iniziato, del quadro anatomo-clinico della malattia, in altre osservazioni (come in quella di Lang e nella mia) l'affezione extraepatica subisce nuove riaccensioni, favorite verosimilmente dal facile risalire del *b. coli:* o per lo meno il focolaio flogistico rimane acceso nelle vie biliari extraepatiche e può portare di per sè stesso a morte il paziente con il quadro anatomo-clinico della colecistite purulenta.

In altri casi ancora (come nelle mie osservazioni II e III) la morte avviene per grave colemia. La mia II osservazione è preziosa anche per ragioni patogenetiche: infatti la stenosi del coledoco, secondaria a retrazioni cicatriziali di ulcera gastrica, ha rappresentato la causa determinante della deposizione di calcoli in tutte le vie intraepatiche: d'altra parte la composizione dei calcoli e la loro disposizione nelle vie intraepatiche sono del tutto uguali alla composizione e disposizione nei casi nei quali la stenosi cicatriziale delle vie biliari esterne era mancata. Questo conforta nell'opinione che le lesioni nodali delle vie extraepatiche, qualunque ne sia la natura o la causa, sono primitive alla calcolosi intraepatica e giuocano un'azione patogenetica sulla formazione di quella: sebbene, alla loro volta, debbano esser precedute da grave discrasia. Ammettere poi che preesistesse un fattore discrasico di rara entità o qualità è reso necessario anche qui dalla rara frequenza della c. i. in confronto alla frequenza delle occlusioni acute o croniche, transitorie o permanenti, delle vie biliari extraepatiche.

Nella mia osservazione IV è da mettere in rilievo un particolare che ha la più grande importanza anatomo-clinica. La donna a 21 anni fu colpita da accessi dolorosi accompagnati da ittero e con i caratteri della colica epatica: migliorò solo temporaneamente finchè poi, operata, fu dimostrata affetta da colecistite calcolosa. Sgombrata dai calcoli la cistifellea mediante due interventi chirurgici a breve distanza, la donna fu colpita da nuovi accessi dolorosi con ittero: ebbene, l'intervento chirurgico mentre questi erano in atto non dimostrò calcolosi extraepatica e la susseguente necroscopia confermò i risultati negativi della indagine chirurgica. Dunque l'accesso doloroso, durante il quale la paziente veniva a morte, era dato assai verosimilmente dalla c. i. Questo conferma le osservazioni di Hawches e di Siber (sulla c. i. solitaria) che *i calcoli intraepatici possono dare di per sè i sintomi della colelitiasi,* e ne estende le conclusioni alla c. i. diffusa. Tuttavia questa è per lo più concomitante a una calcolosi extraepatica, il che maschera al medico la sua esistenza. Solo la ricerca radiologica potrebbe mettere in evidenza in quasti rari casi (qualora fosse favorita dalla composizione chimica delle concrezioni (1)) la portata e le profonde radici della malattia

(1) Nella mia prima osservazione ho tentato la prova radiografica sul fegato contenente le concrezioni: tuttavia la prova ha dato risultato scarsamente positivo, forse in relazione alla assai scarsa quantità di calcio contenuto nei calcoli. Le concrezioni, più che apparire con vere opacità, hanno dato aspetti di rarefazione parenchimale. Invece Hawches potè diagnosticare *in vivo* mediante la radiografia la esistenza e la sede del calcolo intraepatico.

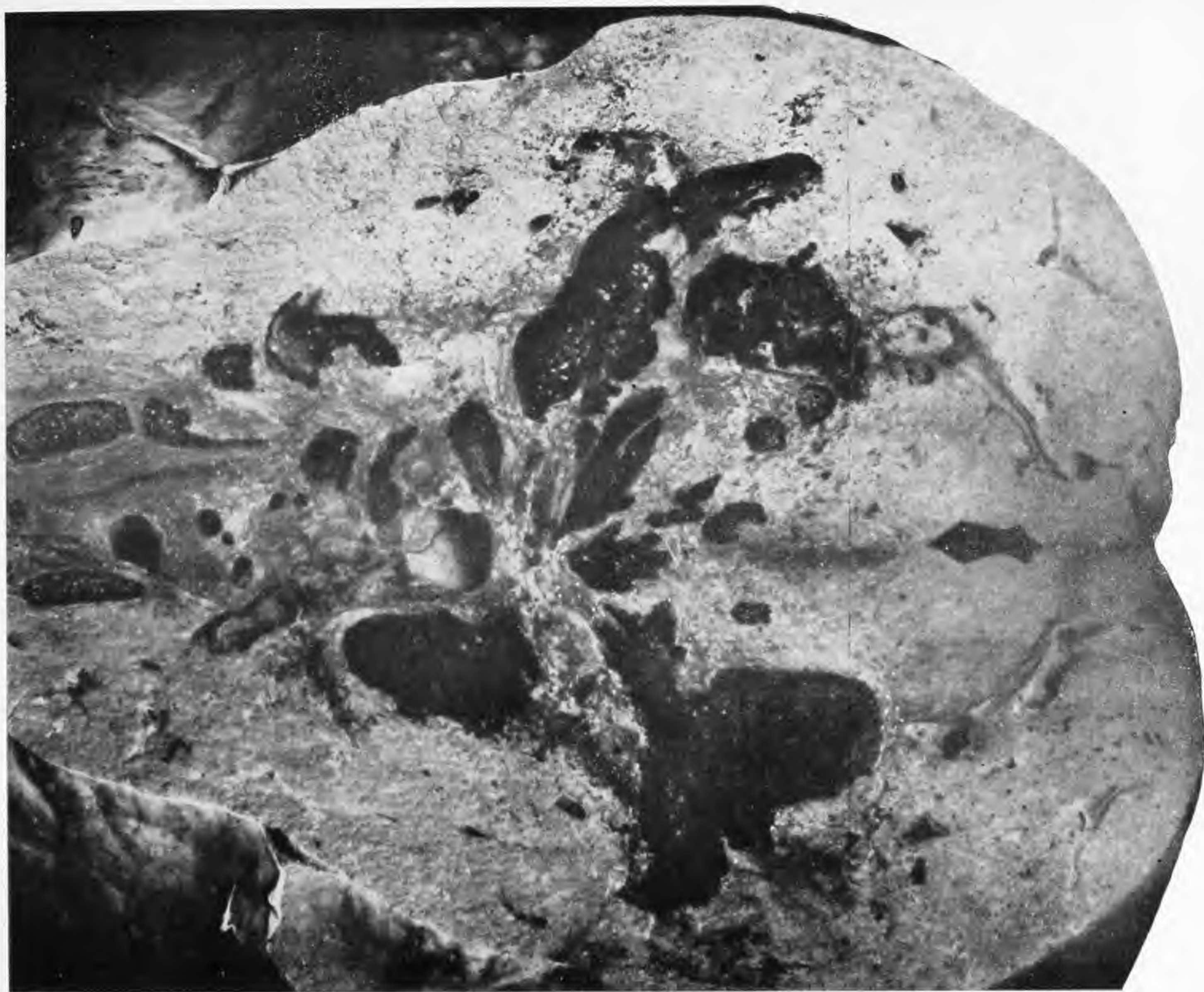
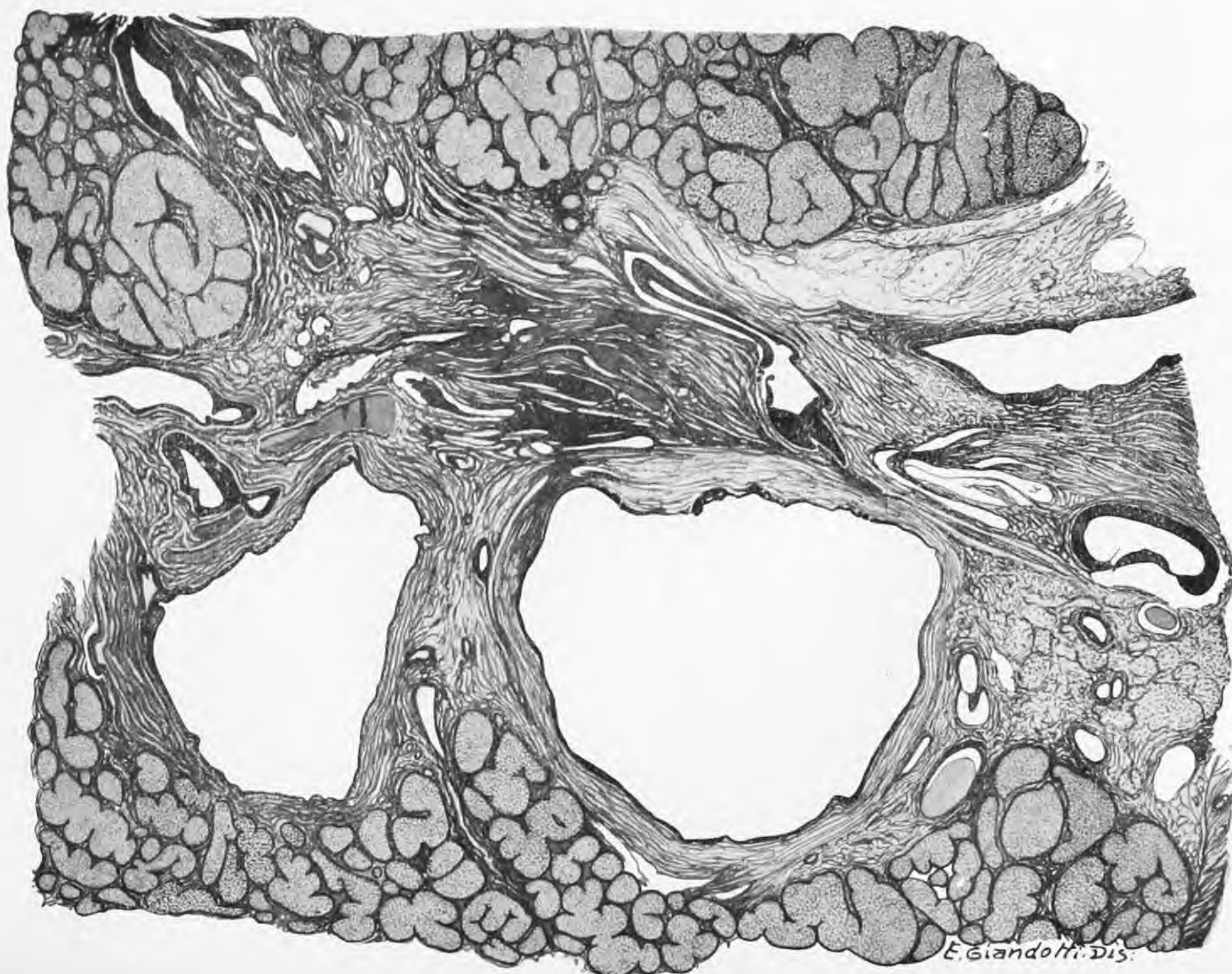



Fig. 1.

(Hawches). Tener presente la possibilità di una c. i. solitaria, o di una c. i. diffusa nascosta dietro lo scenario di una litiasi extraepatica, può avere grande pratico valore per l'intervento e la prognosi.

E ancora, se la mia interpretazione patogenetica della c. i. diffusa fosse accettata, si potrebbe chiedere che alle note complicanze della litiasi extraepatica si aggiunga la possibilità che essa scateni alla sua volta una calcolosi intraepatica bloccante tutti i rami dell'albero biliare, dove lo permetta la preesistente discrasia. A proposito e a conferma della quale mi piace dar rilievo al fatto (su cui ho insistito fin dal principio e di valore anche pratico) di una calcolosi intraepatica diffusa di straordinaria entità in individui di 20 anni e, per di più, di sesso maschile.

BIBLIOGRAFIA.

Sono citati i soli lavori interessanti specificamente la calcolosi intraepatica e non quelli interessanti la calcolosi in genere.

BEER. *Cholelithiasis intrahepatica.* Arch. f. Klin. Chir., 74, H. 1, 1904.
CASSAET. *Lithiase biliaire intralobulaire.* Sémaine Méd., vol. 11, 1891, p. 414.
CONRADI. Cit. da HOFFMANN.
COURVOISIER. *Ein Baster Gallensteinstatisk.* Körr. Bl. Schweiz, 1913.
DOMAGH. *Ueber intrahepatische Gallengangzyste mit Steinbildung.* Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat., Bd. 34, 1923, S. 5.
DRAPER. *Intrahepatic calculi.* Bull. of the Pensylv. Hosp., vol. 6, 1910, p. 21.
FAUCONNEAU-DUFRESNE. Cit. da CASSAET.
FRERICHS. *Leberkrankheiten,* 1861, Bd. II, S. 491.
HAWCHES. *Intrahepatic calculus.* Med. and surg. repart of the Presbyterian Hospital of N. Y., vol. 7, 1906, n. 3.
HOFFMANN. *De la pathogénie de la calculose intrahépatique.* Thèse de Genève, 1912.
HÜNERHOFF. Cit. da HOFFMANN.
KAUFMANN. Lehrbuch der spez. Path. Anatomie, VII-VIII Aufl., 1922, Bd. 1, S. 771.
LANG. *Rara calcolosi intraepatica.* Policl., Sez. med., vol. 34, 1927, n. 1, pag. 24.
MORGAGNI. *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis.* Editio saecunda ab auct. rec. Patavii 1765, tomus II, epist. 37, art. 11, p. 67 e segg.
NOGUCHI. *Ueber einen Fall von salitären, durch Operation entfernten intrahepatischen Gallenstein.* Arch. f. klin. Chir., Bd. 96, 1911, H. 1, S. 633.
PETERS. *Gallenstein Statistick.* Inang. Diss. Kiel, 1890.
SIBER. *Fall von primären intrahepatischer Gallensteinbildung, durch Hepatotomie geheilt.* Berl. Klin. Woch., Bd. 51, 1914, n. 1, S. 18.
STERNBERG. *Leber* (in ASCHOFF: Pathol. Anat., 6 Aufl, II Bd., S. 875, 1923).
THUDICUM. *Treatise on Gallstones,* 1853, pag. 177.
TOMSON. Cit. in KOCHER: *Chirurgische Operationen,* 1907.
VACHELL and STEVENS. *Case of intrahepatic calculi.* Brit. med. Journ., 1906, vol. 1, n. 2356, p. 434.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE.

FIG. I. — Fotografia del fegato (Caso I) in corrispondenza della superficie di taglio.

FIG. II. — Aspetto istologico di un frammento prelevato dallo stesso fegato, dopo espulsione dei calcoli. (Colorazione di Mallory per il connettivo. Ingrandimento diametri 3 ½).

III.

Laboratorio Patologico dell'Ospedale di Santo Spirito in Sassia — Roma
diretto dal Prof. A. Nazari.

Contributo anatomo-patologico allo studio della sclerosi del pancreas

per il Prof. Tommaso Lucherini, aiuto medico e libero docente.

Le sclerosi del pancreas si presentano sotto svariati aspetti anatomo-patologici. La proliferazione del connettivo interstiziale con l'atrofia degenerativa del parenchima ghiandolare può interessare tutto il pancreas (*sclerosi diffusa*), oppure zone circoscritte di esso e in particolar modo della testa (*sclerosi localizzata*).

Macroscopicamente si distinguono le *forme ipertrofiche* e le *forme atrofiche* di pancreatite cronica. Nelle prime il pancreas si presenta in « *toto* » più o meno notevolmente aumentato di volume sino a raggiungere, come nel caso di Chabrol e Parmentier 400 grammi. Anche la consistenza è assai aumentata, tanto che l'organo è duro come il ferro, secondo l'espressione di Riedel, e stride al taglio. A seconda della intensità dell'aumento del connettivo interstiziale e dei rapporti di questo col grado dell'atrofia secondaria del parenchima, il pancreas assume varii aspetti, sino ad arrivare a quella forma atrofica assai più rara detta *cirrosi atrofica,* nella quale il pancreas diminuisce notevolmente di peso e si riduce a un cordone piccolo, duro, irregolare e più o meno cosparso di nodosità. Per quanto molti studiosi ritengano che la sclerosi atrofica rappresenti la seconda fase della sclerosi ipertrofica, pur tuttavia alcuni altri contestano in qualche caso tale eventualità (Martina). Alcune volte poi le sclerosi del pancreas non presentano alterazioni macroscopiche evidenti e soltanto con l'esame istologico accurato esse si riescono a rilevare. (Oser, Parmentier e Chabrol). Qualche rara volta poi l'organo assume l'aspetto di una massa simile ad un neoplasma.

Le alterazioni istologiche delle sclerosi del pancreas sono state oggetto di numerosi studi ed alcuni autori hanno cercato classificarle in varie forme, a seconda della localizzazione o dell'origine della sclerosi. Così Klippel e Léfas in base alla topografia distinguono: 1) la *sclerosi perilobulare* senza alterazione alcuna dei lobuli; 2) la *sclerosi intralobulare,* quando non solo avvolge, ma infiltra i lobuli stessi; 3) la *sclerosi acinosa* quando avvolge gli acini.

Altri AA. in base ai focolai di origine hanno diviso le sclerosi in: 1) *Sclerosi vascolari* in cui il tessuto fibroso predilige ed accompagna il decorso dei vasi. Questa forma viene in genere considerata secondaria ad una malattia vasale (sifilide, arterio-sclerosi, alcool, tossicosi ecc.). 2) *Sclerosi canalicolari* in cui si ritrova il dotto di Wirsung avvolto da spesse travate sclerotiche (Carnot). 3) *Sclerosi peritoneali,* nelle quali la proliferazione connettivale parte

dalla sierosa di rivestimento della ghiandola ed in seguito si propaga nell'interno di essa. In realtà però queste distinzioni sono poco pratiche e nella maggior parte dei casi la sclerosi è mista ed è impossibile assegnarle una origine ed una localizzazione preponderante.

Aggiungerò inoltre che istologicamente i dotti escretori del pancreas si ritrovano più o meno dilatati ed ispessiti, mentre quasi sempre il tessuto connettivo interstiziale presenta specie nel periodo iniziale una infiltrazione parvirotondo-cellulare più o meno diffusa. Le isole di Langerhans poi sono spesso rispettate quando il processo sclerotico non è grave ed avanzato; però in altri casi si ritrovano alterate, ora con i segni della sclerosi, ora della degenerazione grassa, idropica o jalina.

E' caduto sotto la mia osservazione un caso interessante di sclerosi del pancreas, che per la sua rarità e per la intensità del grado di atrofia, ho creduto opportuno di illustrare dal punto di vista anatomo-patologico:

Gisleno V. di anni 52, cuoco. Il 25 marzo 1928 viene portato all'ospedale di S. Spirito in istato comatoso.

E. O. Sensorio completamente ottuso. Sviluppo scheletrico regolare; pannicolo adiposo abbondante, notevole congestione del volto e delle estremità; polso frequente, aritmico, a pressione elevata; respiro stertoroso.

Modica elevazione di temperatura. (37,5 - 38).

Torace: rantoli catarrali alle due basi. *Cuore*: nei limiti. Azione cardiaca concitata e fortemente aritmica.

Fegato: aumentato alquanto di volume. *Milza*: nei limiti.

Segni di emiplegia totale destra recente.

Reazione Wassermann: negativa.

Azotemia: 0,513 %. *Glicemia* (sangue prelevato dalla femorale dopo morte): normale.

Il giorno dopo l'ingresso all'ospedale avviene il decesso.

Autopsia: Polisarcia di medio grado. Media atero-sclerosi degenerativa aortica. Arterio-sclerosi diffusa. Modica ipertrofia di cuore (peso: grammi 430). Aderenze pleuriche fibrose discrete a destra. Congestione polmonare. Fegato con epatite cronica e degenerazione grassa (peso: grammi 2000). Milza con perisplenite capsulare (grammi 130). Piccolo fibroma sottomucoso dell'esofago. Reni grossi di aspetto normale. Vescica vuota. Emorragia cerebrale recentissima con distruzione del nucleo caudato, del nucleo lenticolare e della capsula interna di sinistra fino al talamo ottico e della sostanza bianca del lobo frontale sinistro.

Reperto macroscopico del pancreas: il pancreas che si trova in mezzo ad una ricca atmosfera di tessuto grassoso, appare in una sezione longitudinale completa che va dalla testa alla coda, gravemente atrofico in tutte le sue parti, specialmente nella porzione della testa. L'organo di consistenza assai aumentata, di colorito biancastro, presenta una superficie di sezione liscia, sulla quale la struttura lobulare caratteristica non è più riconoscibile se non parzialmente nell'estremo caudale dell'organo stesso. Il dotto pancreatico colpito longitudinalmente con un lungo suo tratto nella sezione, è pervio, ma non lascia più riconoscere distinte le pareti proprie, e sembra scavato nella massa compatta dell'organo, e appare dilatato e contiene liquido mucoso di aspetto jalino denso in notevole quantità. La forma dell'organo, salvo la riduzione di tutti i suoi diametri, appare normale; il diametro longitudinale dalla testa alla coda è di cm. 15; il diametro trasverso in corrispondenza della testa cm. 2; del corpo e della coda circa 1 cm. Il peso del pancreas è di grammi 65. (Vedi figura 1).

Reperto istologico: dalle varie parti dell'organo (testa, corpo e coda) furono prelevati frammenti che vennero induriti e fissati in formolo e in alcool. Furono eseguite sezioni microscopiche a congelazione e con inclusioni in paraffina dei frammenti prelevati. Queste vennero colorate con ematossilina ed eosina; Von Gieson, ecc. L'esame isto-patologico delle sezioni della testa e del corpo del pancreas ha dimostrato un aumento notevolissimo del tessuto connettivo interstiziale che da lasso appare trasformato in connettivo fibroso compatto, con spesse travate disposte longitudinalmente e con anelli irregolari racchiudenti, alcuni tessuto connettivo grassoso, altri residui dei lobuli pancreatici, con un aspetto che ricorda quello della cirrosi atrofica polilobulare del fegato di Laennec. Le porzioni ghiandolari racchiuse e strozzate dal con-

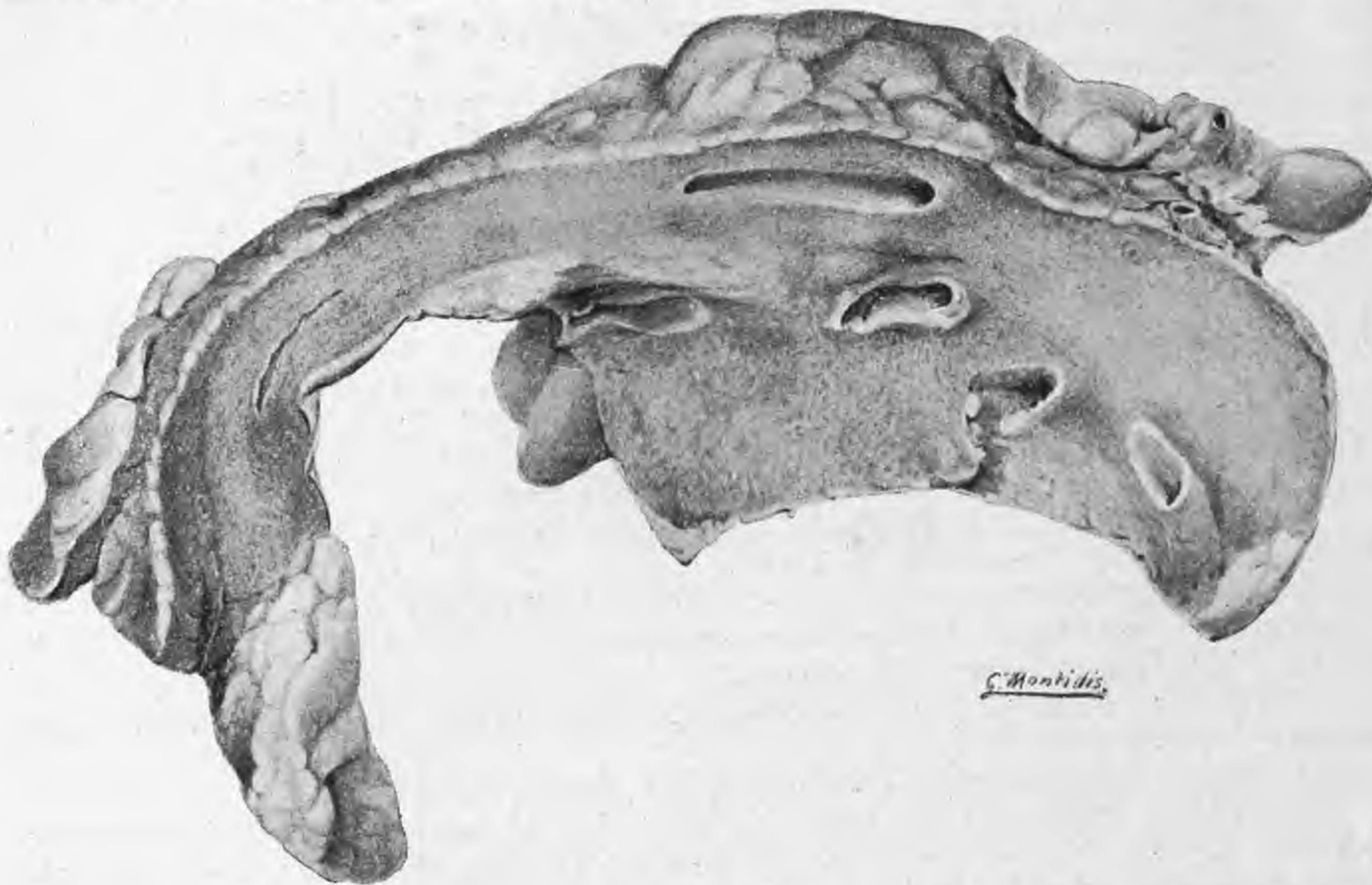



FIGURA 1. — Sezione longitudinale del pancreas ridotto di 1/4 della grandezza naturale. Si distingue la piccola parte della coda, della quale è conservato il tessuto ghiandolare normale; e il dotto di Wirsung appare dilatato e come scavato nel tessuto pancreatico sclerotico.

nettivo interstiziale così aumentato, presentano anch'esse un notevole aumento del connettivo interstiziale che in parte ha completamente sostituito, in parte quasi strozzato il tessuto ghiandolare. Questo tessuto sclerotico presenta una ricca infiltrazione parvirotondocellulare, e la presenza di numerosi fibroblasti. Nei residui conservati di tessuto ghiandolare si nota che gli acini hanno perduto la forma caratteristica e che le cellule ghiandolari hanno subito un processo più o meno avanzato di atrofia. Dei canalicoli escretori alcuni conservati lasciano riconoscere il loro epitelio normale, altri appaiono atrofici e obliterati. Appaiono invece bene conservati per forma, dimensione, e aspetto degli elementi cellulari gli isolotti di Langerhans. Anche il connettivo interstiziale delle porzioni ghiandolari conservate presenta in grado maggiore o minore una infiltrazione parvirotondocellulare con numerosi fibroblasti. I canalicoli escretori medi che appaiono bene conservati nello spessore del connettivo fibroso compatto interlobulare, presentano il loro epitelio normale ed un modico aumento del calibro del loro lume. Invece i canalicoli escretori maggiori e il dotto pancreatico si presentano notevolmente dilatati, con una perdita completa del loro epitelio di rivestimento e con una ricca infiltrazione

parvicellulare del tessuto connettivo della mucosa e della sottomucosa. I vasi sanguigni arteriosi e venosi, salvo un notevole aumento del connettivo avventiziale che si fonde col connettivo interlobulare circostante e salvo qualche ispessimento arteriosclerotico dell'intima delle arterie, appaiono normali. Normali appaiono anche le sezioni dei tronchi nervosi. Le alterazioni descritte accentuatissime nella porzione della testa e del corpo del pancreas, vanno decrescendo rapidamente, però senza limiti netti, nell'ultima porzione di questo, per cessare nell'estremo caudale, nel quale la struttura del tessuto ghiandolare e del connettivo interstiziale per un'estensione di circa 2 cm. e mezzo appare normale. (Vedi figura 2).

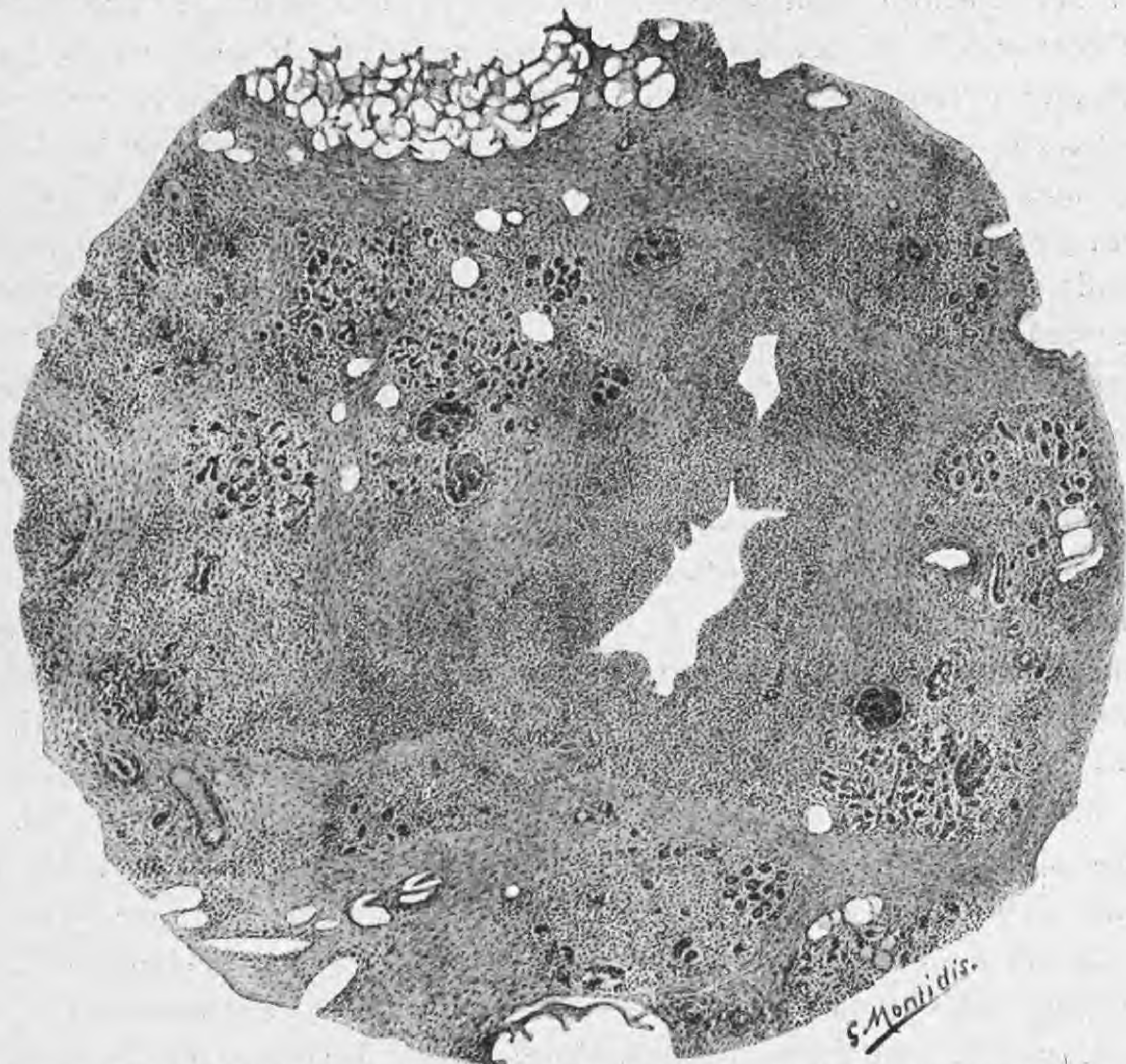



FIGURA 2. — Sezione di un frammento prelevato nella zona di passaggio tra corpo e testa del pancreas. Si vede l'aumento notevole del connettivo interstiziale sclerotico, e l'atrofia grave fino quasi alla scomparsa delle porzioni ghiandolari, con integrità delle isole di *Langerhans*, ed estesa infiltrazione parvi-rotondo-cellulare diffusa sia nelle pareti delle sezioni dei dotti pancreatici che nel connettivo sclerotico e intorno ai residui ghiandolari. (Koristka. Obb. 1. Oc. 3).

L'esame istopatologico di tutti gli altri organi accuratamente eseguito, all'infuori di una frammentazione del miocardio e di una gravissima infiltrazione grassa diffusa del fegato con scomparsa quasi completa del parenchima epatico, non ha fatto rilevare alterazioni degne di nota.

Questo caso di sclerosi del pancreas è dal punto di vista anatomo-patologico importante non soltanto, come ho già detto, per la sua rarità, ma sopratutto per la intensità del grado della sclerosi.

Da quanto ho esposto si rileva che non è possibile, come risulta dal reperto microscopico che ho sopra descritto, riferire questa sclerosi ad una delle

varie forme istologiche descritte da qualche autore sia in base al concetto topografico, che in base ai focolai di origine del processo sclerotico. Infatti nel mio caso *il tipo della sclerosi è misto* e non si riesce in seguito all'esame accurato dei vari frammenti di porzioni dell'organo, ad assegnare una spiccata e prevalente localizzazione della sclerosi, e a riconoscere in modo predominante qualche focolaio di origine di essa. Le travate sclerotiche sono apparse nei vari preparati sparse ovunque, sia in senso perilobulare che intralobulare, ed acinoso e si ritrovano egualmente, come risulta dall'esame istologico, sia intorno ai vasi stessi che intorno ai canalicoli escretori. L'infiltrazione parvirotondocellulare è pure diffusa quasi in ogni punto e per quanto essa sia più intensa intorno ai canalicoli escretori maggiori, pur tuttavia si ha l'impressione che non sia secondaria ad un processo di canaliculite del Wirsung, ma che sia un processo riferibile allo stesso processo generale diffuso del pancreas.

Nel mio caso le isole di Langerhans erano bene conservate ed apparivano rispettate dal tessuto sclerotico. A tale proposito dirò che le gravi condizioni dell'infermo, ed il suo rapido decesso, non hanno permesso di studiare la funzione insulare del pancreas; in ogni modo l'ottimo stato di nutrizione del soggetto e la glicemia normale, per quanto fatta (è bene tener conto) sul sangue prelevato dopo la morte, facevano presumere con ogni probabilità che detta funzione non doveva essere alterata.

Difficile se non impossibile è in questo caso stabilire con precisione le cause che possono aver determinato la sclerosi del pancreas. E 'noto che svariati momenti etio-patogenetici sono stati invocati in questa malattia. Una delle cause più frequenti è rappresentata dalle affezioni delle vie biliari e in ispecial modo dalla colecistite calcolosa (Mayo Robson 60 %, Quenu e Duval 55 %, Egdahl 42 % ecc.). Così pure l'occlusione del dotto di Wirsung in seguito, per esempio, a calcolo pancreatico, o a una ascaride, o a un tumore della testa del pancreas, o a cicatrici stenosanti ecc., può determinare l'insorgenza di una sclerosi pancreatica. Però nel mio caso l'autopsia fatta non ha rilevato alcuna di simili eventualità. Altri autori invocano fra i fattori etiologici anche le infezioni acute (tifo, colera, influenza, scarlattina, parotite epidemica, ecc.) che però nel mio caso non possono essere considerate. Così pure le infezioni croniche che sono ritenute responsabili dell'insorgenza della sclerosi del pancreas (sifilide, tubercolosi), non possono nel mio caso essere state la causa della malattia. Del resto la reazione di Wassermann praticata ha dato risultato negativo.

Ora per quanto sia mancato il dato anamnestico, essendo il paziente giunto in coma all'ospedale, senza alcun parente, io ritengo con tutta probabilità che nel caso da me studiato la sclerosi del pancreas possa essere in certo modo imputabile ad una eventuale intossicazione da alcool, che secondo Friedreich, Kaufmann, Gilbert e Lereboullet, ecc., è spesso causa, fra altri danni anatomici, della sclerosi pancreatica. Del resto l'ipotesi che l'alcool possa aver contribuito a determinare l'alterazione sclerotica del pancreas, è sorretta dal fatto di aver rilevato nel mio caso la presenza di questi altri elementi, legati in

genere all'intossicazione da alcool: ossia al medio grado di polisarcia del soggetto, alle precoci alterazioni vascolari arteriosclerotiche diffuse, agli ispessimenti arteriosclerotici dell'intima delle arterie del pancreas, eppoi al riscontro istologico della grave infiltrazione grassa diffusa del fegato con scomparsa quasi completa del parenchima epatico.

BIBLIOGRAFIA.

ALESSANDRI e SCHUPFER. *Sulla colelitiasi con speciale riguardo alle infezioni biliari e alle complicanze pancreatiche*. Rel. al XXIX Congresso di Med. Int., Roma, 24 ott. 1923.

ANDERSON. *Cronic pancreatitis*. Assoc. of registr. Med. Woch., 1909.

CALZAVARA. *Le Pancreatiti*. Cappelli, Bologna, 1924.

CHABROL. *Les scléroses du pancréas*. Gaz. des Hôp., 1907.

DEAVER. *Chronic pancreatitis*. The Journ. of the Americ. med. Assoc., 1908, 1, 8.

HERXHEIMER. *Ueber Pankreascirrhose*. Virch. Arch., 1906, Bd. CLXXXII.

HESS. Mit. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., 1909, 19.

KAUFMANN. *Trattato di anatomia patologica*. Vallardi.

KEUTHE. *Pankreasatrophie*. Berl. Klin. Wochenschr., 1909, 2.

MARTINA. *Ueber chronische interstitielle Pankreatitis*. Deut. Zeit. f. Chir., 1907, 87, 499.

PATTERSON. *Chronic pancreatitis*. Rif. in Journ. of Amer. Med. Assoc., 1910, 1, pag. 496.

RIEDEL. Münch. med. Wochenschr., 1911, 25.

SAILER. *Chronic pancreatitis*. The Americ. Journ. of the Med. Sciences, 1910, 148, 338.

SCHMIDT A. D. *Erkrankungen des Pankreas*, in: KRAUS u. BRUGSCHS: *Spezielle Path. u. Therapie*, 1922.

SENGER. *Chronic pancreatitis*. Rif. in Journ. of Amer. Med. Assoc., 1911, 1, pag. 379.

SUBBOTIC. *Pancreatitis chron.* XVI Internat. Kongr. Budapest, 1909.

OSER. *Erkrankungen des Pankreas*. Wien, 1898. Spez. Pathol. in Ther., Bd. 18, II Teil.

LISSAUER. *Pathol. Veränderungen des Pankreas bei Chronischen Alkoholismus*. Deut. med. Woch., 1912, 42, 1972.

CARNOT. *Maladies du pancréas*, 1908.

IV.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI BARI

Direttore: Prof. F. GALDI

Contributo sperimentale allo studio dell'antagonismo funzionale tra surreni e pancreas

per il dott. L. QUARANTA, aiuto.

Con la prima constatazione sperimentale da parte di Blum che l'adrenalina può produrre glicosuria e con rilievi clinici e di laboratorio che nelle disfunzioni surrenaliche esistono dati che parlano per un disordine del ricambio idrocarbonato, si accesero, circa 25 anni or sono, le prime incerte discussioni intorno all'influenza dei surreni su detto ricambio.

In questi ultimi anni le osservazioni a tale proposito si sono approfondite e chiarite tanto che ormai si ammette, in base a documentazioni cliniche, di laboratorio ed anatomo-patologiche, che esiste una stretta correlazione tra capsule surrenali e l'organo per eccellenza regolatore del ricambio degli idrati di carbonio, il pancreas, che si traduce in una netta azione antagonistica dei principali prodotti di queste due ghiandole: adrenalina ed insulina.

Diverse sono le osservazioni che hanno portato a queste conclusioni e tutte posteriori alla scoperta dell'insulina, che, per essere il prodotto attivo della secrezione pancreatica, è servita, direi quasi, come pietra di paragone. Da numerosi osservatori si è dimostrato infatti, che basta iniettare dosi di insulina, le quali in condizioni indifferenti inducono solo dei transitori e lievissimi disturbi, in animali in cui sia stata artificialmente ridotta o abolita la funzione surrenalica, per provocare fenomeni gravissimi o addirittura rapidamente mortali, anche se si interviene con generose ed immediate somministrazioni di glucosio (Lewis, Gundberg, Magentan Gayet, Hallion).

Marañon, che ha avuto il coraggio di eseguire esperienze su infermi a funzione surrenalica minorata, solo per avere iniettato 5 unità d'insulina in un tipico caso di morbo di Addison, ha visto morire, dopo qualche ora dall'iniezione, quest'infermo con fenomeni che egli attribuisce a profonda ipeglicemia; in un altro addisoniano, dopo iniezione di 10 unità, egli provocò fatti gravissimi ipoglicemici e l'infermo solo a stento fu potuto salvare, mediante abbondantissima somministrazione di glucosio *per os* e per via endovenosa.

Mc. Iwer e Bliss hanno dimostrato che a carico del cuore di un animale a tasso glicemico abbassato da trattamento insulinico, si osservano fenomeni di accelerazione dell'azione cardiaca che essi mettono in rapporto con antagonistica azione adrenalinica; e difatti questi fenomeni non si provocano se all'animale siano state estirpate le capsule surrenali.

Scale Harriss ha presentato diverse osservazioni cliniche in cui la sindrome iperinsulinica si accompagnava alla sindrome iposurrenalica; Condorelli, studiando sperimentalmente il comportarsi del tasso dello zucchero libero e di quello combinato sotto l'azione adrenalinica, dà un'altra prova dell'esistenza dell'antagonismo pancreas-surrene; Gougerot e Peyre, alle diverse sindromi pluriglandolari già note e descritte, aggiungono una nuova sindrome risultante dall'associazione di disordini nella sfera surrenalinica con disordini nella sfera della secrezione interna del pancreas.

Dal complesso dei fatti fin qui osservati, si dedurrebbe che l'adrenalina ha un'importanza grandissima come fattore regolatore del ricambio idrocarbonato sia per la sicura inibizione che esercita sull'attività secretrice delle isole del Langerhans, sia per la funzione regolatrice sul contenuto del glicogene nel fegato, mediante la stimolazione delle terminazioni nervose intrac-

patiche deputate alla trasformazione del glicogene in glucosio; a tale meccanismo si aggiunge forse anche una stimolazione diretta sulla tiroide, capace di per sè stessa di dare iperglicemia (Pende). Esperienze recentissime di Loewi, che rimontano solo a pochi mesi, spostano un po' i termini della questione, nel senso che tenderebbe a dimostrare come l'adrenalina spieghi una azione antagonistica di fronte all'insulina per via indiretta, in quanto ecciterebbe la cellula epatica a produrre un ormone, a cui dà il nome di glicemina, che sarebbe il vero diretto antagonista dell'ormone insulinico. La glicemina, sempre secondo le esperienze e le relative deduzioni di questo Autore, farebbe aumentare la glicogenolisi e inibirebbe la fissazione dello zucchero da parte dei tessuti, la quale sarebbe invece favorita dall'insulina. Tali esperienze suggestive aspettano però la indispensabile conferma nel campo clinico, senza dire che già cominciano a provocare obiezioni da parte di qualche ricercatore italiano (Condorelli). Ma quando pure le conclusioni del Loewi restassero definitive, non muterebbe la fisionomia della questione, presupponendo anche queste esperienze sempre l'azione, sia pure per via indiretta, dell'adrenalina, perchè possa aversi produzione di glicemina; è sempre in fondo l'adrenalina che può produrre squilibri nel ricambio idrocarbonato.

Le due entità morbose che con molta evidenza possono dimostrare l'antitesi surrene-pancreas, sono il morbo di Addison e il diabete mellito. Nel primo il complesso dei sintomi che stanno a dimostrare la lesione surrenalica (abbassamento della pressione arteriale, melanodermia, ipocolesterinemia) si aggiunge ad una notevole ipoglicemia, che Scale Harriss giustamente considera come esponente di una esagerata attività funzionale delle isole del Langerhans. Nella seconda entità morbosa, le note di ipoinsulinismo (glicemia, glicosuria), si aggiungono a note di ipersurrenalismo (iperadrenalinemia e relativo aumento della pressione arteriale, aumento dei lipoidi nel sangue).

*
* *

Poste queste premesse, ho creduto di portare un contributo sperimentale alle acquisizioni della clinica, trattando due casi di morbo di Addison e uno di diabete mellito, capitati nella nostra Clinica, con dosi di raggi Röntgen opportunamente somministrate. Ho cercato così di stimolare le ghiandole elettivamente compromesse dalla forma morbosa e precisamente le capsule surrenali ed il pancreas, innalzando la loro decaduta funzione e studiando quindi tutte le modificazioni apportate al corteo sintomatologico da queste stimolazioni fisiche.

Che i raggi Röntgen fossero capaci di stimolare la funzione delle varie ghiandole a secrezione interna, è noto fin da molto tempo. Per quanto riguarda il surrene, si sono da diversi Autori sperimentalmente provocate con irradiazioni fenomeni organici di carattere generale.

Veramente interessante è ciò che hanno constatato Holfelder e Peiper, i quali in seguito ad irradiazioni dorsali per un tumore del bacino, videro comparire nell'infermo un tipico morbo di Addison, che in breve volgere di tempo lo condusse a morte. Alla necroscopia i surreni mostrarono tutti i segni di degenerazione istologica della corticale e della midollare.

Altri autori hanno osservato, con dosi piuttosto elevate di raggi, in un primo momento una forte elevazione della quantità di adrenalina nel sangue, in un immediato secondo momento una rapida diminuzione fino alla sua quasi totale scomparsa; sacrificando gli animali appena presentarono questo reperto, gli stessi Autori trovarono, in contrapposto alla scomparsa dell'adrenalina dal sangue, un forte accumulo della sostanza nelle stesse capsule surrenali (Marino e Milani). Accanto a questi recenti risultati, vi sono quelli più antichi di Quadrone, Zimmern, Cottenot, che nel 1912 irradiarono in individui ipertesi le surrenali ed ottennero abbassamento transitorio della pressione arteriale.

Per quanto riguarda le irradiazioni del pancreas, le conclusioni sono un po' discordanti, perchè, mentre alcuni ricercatori hanno potuto ottenere un notevole abbassamento del tasso glicemico in diabetici, altri invece hanno ottenuto insignificanti risultati (Agazzotti e Balli, Milani e Marino, Saltzmamn).

Sthefan, in due diabetici in cui ha irradiato il pancreas, ha dapprima ottenuto solo una diminuzione della concentrazione del glucosio urinario e in seguito insistendo, è riuscito ad ottenere negli stessi infermi una maggiore tolleranza per gl'idrati di carbonio. Petersen e Clarence hanno confermato i risultati di Sthefan.

Di grande interesse è stabilire la dose di raggi occorrente per ottenere modificazioni funzionali dell'organo endocrino irradiato senza provocare in esso lesioni parenchimali. Da un tale punto di vista le esperienze sono veramente contradittorie, perchè, mentre alcuni con 1/4 di dose eritema in superficie hanno ottenuto adrenalinemia solamente, altri ricercatori, con appena 1/3 della dose eritema, hanno visto prodursi nella sostanza corticale del surrene processi di necrosi. Altri Autori (Roffo, Zimmermann) credono che si possa arrivare a lesioni anatomiche solo con 1/2 e 3/4 di dose eritema. In complesso si può dire che l'azione dei raggi sulle ghiandole a secrezione interna dipende moltissimo non solamente dalla quantità della dose, ma anche dalle condizioni anatomiche e funzionali in cui le ghiandole si trovano al momento dell'irradiazione.

Nei miei malati addisoniani, fu irradiata bilateralmente la regione corrispondente alla sede anatomica delle capsule surrenali e fu somministrata, per ogni seduta e per ogni surrene, 1/20° della dose superficiale, ottenuta con la seguente tecnica: App. Stabilivolt. Kv. 180, ma 3, DF 40 cm., filtro 1 mm. Cu. Nel diabetico l'irradiazione del pancreas venne fatta coi comuni dettami di tecnica, cioè portando il fascio dei raggi sulla parete mediana della metà

superiore dell'addome. Vennero iniziate le esperienze adoperando le stesse dosi come per le irradiazioni dei surreni. Alle irradiazioni però non seguirono modificazioni apprezzabili della funzione pancreatica. Dopo questo primo infruttuoso tentativo, la dose dei raggi è stata triplicata, ed in seguito a ciò si sono manifestate le modificazioni che verranno più avanti illustrate.

E' stato da me diligentemente seguito il comportarsi, dopo le varie irradiazioni, della curva pressoria (come esponente di maggiore o minore produzione di adrenalina da parte dei surreni), del tasso colesterinico del sangue, del tasso del glucosio del sangue, della glicosuria nel diabete, della crasi sanguigna.

Le irradiazioni sono state competentemente eseguite dal prof. Del Buono, Direttore dell'Istituto di Terapia Fisica della R. Università di Bari, a cui rivolgo vive grazie per questo suo prezioso aiuto.

RISULTATO DELLE RICERCHE.

R. Cosimo, di anni 46. — Diagnosi: *Morbo di Addison*.

Individuo appartenente alla prima combinazione morfologica del De Giovanni; nutrizione generale molto scadente. Cute arida ad elasticità diminuita di colorito spiccatamente bruno-verdastro su tutto il corpo, specie allo scroto, ove raggiunge un colorito quasi nero. Presenza di macchie brunastre sulla mucosa dei prolabi e della cavità boccale; spicca un contrasto fra la colorazione notevolmente bruna della regione dorsale e quella molto più chiara della regione palmare delle mani. Forte astenia. Stitichezza ostinata. Continua sensazione di freddo. Polso piccolo, molle, ritmico, di frequenza un po' superiore alla media.

Px: 90, pm 65 (con sfigmomanometro del Pachon).

Esame completo chimico e microscopico delle urine negativo.

Wassermann: negativa; sangue: globuli rossi 3.000.000; globuli bianchi 5.000; Hb. 50.

Con l'esame morfologico del sangue non si constatano alterazioni nè a carico delle serie rossa nè a carico della serie bianca.

Colesterina nel sangue 1,40‰; Glicemia 0,50‰.

Si irradiano con la tecnica su esposta, le superfici cutanee corrispondenti presso a poco alle capsule surrenali.

Dopo un'ora dalla irradiazione si osservano le seguenti modificazioni: Px 100; pm 70; Colesterina nel sangue 1,60 ‰; Glicemia 0,70 ‰.

Nessuna modificazione della crasi sanguigna.

Dopo due ore dalla irradiazione: Px 105; pm 70; Colesterina nel sangue 2,55‰; Glicemia 0,90‰.

A carico del sangue si riscontra solo un lieve aumento del numero dei globuli bianchi.

Il polso radiale è un po' più sostenuto.

Dopo tre ore dall'irradiazione: Px 100; pm 70; Colesterina nel sangue 1,90‰; Glicemia 0,80‰.

Permane il lieve aumento del numero dei globuli bianchi.

Dopo 12 ore dall'irradiazione: Tutti i valori presi in esame tornano a quelli che erano prima dell'irradiazione.

P. Giovanna, di anni 50. — *Morbo di Addison*.

Soggetto appartenente alla prima combinazione morfologica del De Giovanni. Condizioni generali di nutrizione molto decadute. Cute secca, sottile,

elastica, uniformemente soffusa di colorito bruno-verdastro. Il tronco è disseminato di piccole macchie di colorito intensamente bruno che spiccano sull'uniforme colorito della cute; dette macchie, piuttosto piccole, invadono specialmente il dorso. Una striscia di colorito nerastro, con riflessi verdastri, circonda il tronco corrispondentemente al posto delle allacciature delle vesti dell'inferma. Piccole macchie brune sono disseminate sulla mucosa dei prolabi e della cavità boccale. Lieve ectasia dell'arco aortico. Profonda astenia, continua sensazione di freddo. Alvo stitico. Polso radiale piccolo, molle, di frequenza media.

Px 80; pm 60 (con sfigmomanometro del Pachon).

Esame completo delle urine negativo.

Wassermann + + + ; Sangue: globuli rossi 2.400.000; globuli bianchi 7.000; Hb 40.

Morfologicamente la serie bianca e la serie rossa non presentano importanti rilievi.

Colesterina nel sangue 1,50‰; Glicemia 0,50‰.

Si sottopone ad irradiazioni come il precedente caso.

Dopo un'ora dall'irradiazione: Px 105; pm 70; Colesterina nel sangue 1,75‰; Glicemia 0,70‰.

Nessuna modificazione della crasi sanguigna.

Dopo due ore dall'irradiazione: Px 110; pm 75; Polso radiale un po' più sostenuto; Colesterina nel sangue 2,10‰; Glicemia 0,90‰.

Nessuna modificazione della crasi sanguigna.

Dopo tre ore dall'irradiazione: Px 100; pm 70; Colesterina nel sangue 1,90‰; Glicemia 0,70‰.

Dopo 12 ore dall'irradiazione: I valori in esame ritornano al loro punto di partenza.

In entrambi gl'infermi le irradiazioni sono state ripetute per quattro volte consecutive, ed ogni volta si sono ottenuti, con lievissime modificazioni, gli stessi risultati.

Le irradiazioni sono state praticate dopo digiuno da 12 ore, e così pure le varie determinazioni eseguite nelle tre ore successive.

Z. Lorenzo, di anni 42. — Diagnosi: *Diabete mellito.*

Condizioni generali della nutrizione notevolmente scadenti. Cute arida. Polifagia, polidipsia (3000 cc. nelle 24 ore). Astenia.

Px 140; pm 80; Wassermann + + + ; Esame delle urine: Quantità 3000 cc. P.S. 1030; Albumina assente; zucchero gr. 21‰ (nelle 24 ore gr. 60); Acetone + + + + ; Sangue: globuli rossi 4.000.000; globuli bianchi 6.000: Hb. 60. Morfologicamente niente di notevole. Colesterina nel sangue 2,90‰; Glicemia 3‰.

Le ricerche sono state eseguite ad infermo digiuno da 12 ore.

Si irradia, con la tecnica dianzi esposta, la parte centrale della metà superiore dell'addome. Si praticano tre irradiazioni, una ogni 24 ore, adoperando le stesse dosi (1/20) adoperate per il surrene. Dopo ogni irradiazione si procede alle varie determinazioni, che presentano insignificanti modificazioni, per cui mi dispenso dal riportarle.

Si ripetono le irradiazioni una quarta volta adoperando una dose di raggi tripla.

Dopo un'ora da questa irradiazione: Px 130; pm 80; Colesterina del sangue 2,70‰; Glicemia 2,80‰; Nessuna modificazione della crasi sanguigna.

Dopo due ore dall'irradiazione: Px 130; pm 80; Colesterina del sangue 2,10‰; Glicemia 2‰.

Nessuna modificazione della crasi sanguigna.

Dopo tre ore dall'irradiazione: Px 130; pm 80; Colesterina del sangue 2,50‰; Glicemia 2,10‰.

Dopo 12 ore dall'irradiazione: Px 140; pm 80; Colesterina del sangue 2,70‰; Glicemia 2,80‰.

Lo zucchero urinario è diminuito di gr. 7‰.

La quantità globale delle urine delle 12 ore si è aggirata sui 1000 cc. Acetone + + +.

Anche in quest'infermo le irradiazioni e le determinazioni sono state eseguite ad infermo digiuno da 12 ore.

CONCLUSIONI.

Molto chiaramente le mie esperienze dimostrano che le irradiazioni praticate sui surreni e sul pancreas hanno prodotto delle sostanziali modificazioni, con carattere però di assoluta transitorietà, dei valori da me presi in considerazione. Tali modificazioni sono state più sensibili dopo 2 ore dalla irradiazione. Il fatto che le prime irradiazioni portate sul pancreas non abbiano influenzato la secrezione interna di questa ghiandola, si può interpretare come dovuta a ciò, che la dose di 1/20 da me adoperata, pure essendo sufficiente a determinare modificazioni funzionali pei surreni, è stata insufficiente per il pancreas, trovandosi il piano di profondità, su cui questa ghiandola è situata, notevolmente più distante dalla superficie cutanea addominale che non i surreni dalla superficie cutanea del dorso. Ne consegue come, pur essendo le dosi portate sulle due superfici fisicamente uguali, l'azione biologica sui due organi irradiati non poteva essere uguale, arrivando ad essi, a causa della distanza, una diversa quantità di raggi. La conferma di ciò fu data dal fatto che, triplicando la dose sul pancreas, questo organo si vide reagire abbastanza.

Esaminando i vari risultati ottenuti, si constata che, parallelamente ad un'elevazione del tono della funzione surrenalica negli addisoniani (aumento della pressione sanguigna e aumento del tasso colesterinico del sangue), si è avuto una sensibile inibizione dell'esagerata funzione insulinica (con cui pare logico mettere in rapporto l'ipoglicemia sempre presente in grado notevole negli addisoniani) con un aumento del tasso del glucosio nel sangue.

Nel diabete invece, che a me pare possa benissimo servire per arrivare, per opposta via, alle stesse conclusioni a cui si arriva per i due casi precedenti, le irradiazioni del pancreas hanno potuto chiaramente elevare la funzione delle isole del Langerhans, facendo in conseguenza diminuire notevolmente l'elevata glicemia e la glicosuria; al tempo stesso si è avuta una diminuzione della funzione surrenalica, dimostrata da un lieve abbassamento della pressione arteriale, ma più specialmente da una diminuzione della colesterina nel sangue. La crasi sanguigna si può dire che è rimasta immodificata in tutti e tre i casi, non potendo avere, io credo, alcun valore il lieve aumento di globuli bianchi da me constatato dopo due ore dall'irradiazione nel primo addisoniano.

Come ho già detto, le variazioni osservate sono state transitorie, poichè i valori sono tornati al punto di partenza dopo 12 ore dalle irradiazioni. Ciò stà evidentemente in rapporto con la entità delle alterazioni anatomiche già prodottesi nei surreni e nel pancreas, ossia alterazioni degenerative del loro parenchina, le cui residue energie funzionali hanno potuto rispondere allo stimolo fisico solo per qualche ora. Una constatazione però che scaturisce evi-

dente dal complesso dei fatti verificatisi è che *l'esaltazione della funzione dei surreni negli addisoniani si è accompagnata ad una inibizione della funzione insulinica, mentre il fatto diametralmente opposto si è verificato nel diabetico.*

A me pare così di aver portato per questa via un contributo sperimentale di qualche significato alle idee circa l'azione antitetica tra funzione surrenalica e funzione insulinica.

La variazione del tasso colesterinico da me riscontrato nel sangue dei due addisoniani portano inoltre un contributo nuovo, per il mezzo adoperato, validissimo per dimostrare quanta importanza abbiano le capsule surrenali nel regolare il contenuto in colesterina del sangue. Ciò suffraga i concetti espressi da diversi autori e principalmente da Chauffard, Laroche e Grigaut, circa la importante parte che le surrenali prendono nel metabolismo dei lipoidi, e dimostra, con molta evidenza, che esse rappresentano un'attiva fabbrica più che un deposito dei suddetti elementi, come da alcuni si pensa. A tal proposito non è fuor di luogo sollevare qualche obiezione al Marino, il quale, irradiando la milza, avrebbe constatato un aumento di colesterina nel sangue e da ciò arriva a concludere per un'azione regolatrice splenica sul ricambio dei grassi.

A me sembra invece più logico pensare che, irradiando la milza, l'azione stimolante dei raggi sia stata avvertita anche dal vicino surrene sinistro, e che l'aumento del tasso colesterinico si possa interpretare più come esponente dell'attivazione funzionale di quest'organo che come l'esponente dell'attivazione funzionale della milza.

Bari, aprile 1928.

BIBLIOGRAFIA.

ACHARD. *Troubles des echanges nutritifs.* Masson, 1926.
CONDORELLI. Policlinico, Sez. medica, marzo 1924.
ID. Minerva Medica, 18 febbraio 1928
CHAUFFARD-LAROCHE-GRIGAUT. Annales de Médecine, vol. 8, 1920.
DE TULLIO. Folia Medica, n. 6, 1927.
GOUGEROT et PEYRE. Revue Médicale, n. 5, pag. 559, 1927.
HOLFELDER e PEIPER. Strahlenterapie, Bd. 15, pag. 1, 1923.
LOEVI. Klinische Wochenschrift, 12 novembre 1927.
MARANON, Presse Médicale, 19 dicembre 1925, pag. 1665.
MARINO. Policlinico, Sez. medica, gennaio 1927, pag. 16.
MARINO e MILANI. Comunicaz. al Congresso Radiologico di Trieste, 1925.
MC IWER e BLISS. Cit. da MARANON (vedi sopra).
PENDE. *Endocrinologia.* Vallardi, 1923.
PONZIO. *Radioterapia.* U. T. E. T
PARRISIUS. Rontgenbehandlung innerer krankeiten, 1926.
QUADRONE-ZIMMERN-COTTENOT. Annales de Médecine, vol. 8, 1920.

Roma, 1929 - Stab. Tip. Armnai di M. Courrier. V. ASCOLI, dir. e resp.

Anno XXXVI Roma, 1° Marzo 1929 Num. 3

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA.
Direttore: prof. V. ASCOLI.

Carcinoma primario del fegato con metastasi splenica.

(Contributo anatomo-clinico)

Dott. LUDOVICO PATERNI, aiuto medico degli Ospedali Riuniti di Roma.

Si riteneva un tempo che i cancri primitivi del fegato fossero più frequenti dei secondari.

Virchow gettò l'allarme contro questa credenza, raccomandando di non fare diagnosi di carcinoma primitivo del fegato senza avere esplorato accuratamente tutti gli altri organi e sopratutto lo stomaco e l'intestino.

Con i lavori classici di Hanot e Gilbert (1888) e, più tardi, con quelli di Eggel (1901), Goldzieher e Bókay (1911), Winternitz (1916), il detto concetto risultò definitivamente capovolto.

Orth alla Charité di Berlino su 713 casi di cancro, 2 soli ne trovò di cancro primitivo del fegato; Redlich all'Urban pure di Berlino, su 496 casi di cancro, ne trovò solo 4.

V. S. Counseller e A. H. Mc Indoe della fondazione Mayo ne trovarono 5 casi su 5976 autopsie delle quali 220 erano di carcinoma secondario del fegato e 127 di cirrosi. Dunque una proporzione del 0,08 % rispetto alle autopsie in genere; del 2,2 % rispetto ai cancri secondari del fegato e 3,9 % rispetto ai casi di cirrosi.

Umber ammette una percentuale del 3-5 % sui carcinomi secondari del fegato.

Il cancro primitivo del fegato con grandissima frequenza si associa alla cirrosi epatica e precisamente nel 70-80 % dei casi secondo Eggel e Yamagiwa; nei casi raccolti da Winternitz, Karsner, Counseller, la percentuale raggiungerebbe il 100 %.

La grande maggioranza dei colpiti appartiene al sesso maschile, come appartengono al sesso maschile la maggior parte dei cirrotici.

L'età preferita è dai 45 ai 65 anni; possono essere colpiti tuttavia, benchè assai di rado, anche adolescenti e bambini (Philipp, Griffith) perfino al disotto di 2 anni e mezzo (Wegelin, Dansie).

Anatomicamente, per l'aspetto macroscopico, Hanot e Gilbert distinguono tre categorie: cancro massivo, cancro nodulare e cancro con cirrosi.

Più generalmente però si segue la classificazione di Eggel, il quale abolisce l'ultima categoria, osservando che, tutte le forme di carcinoma primitivo possono accoppiarsi alla cirrosi, e distingue una forma massiva, una forma diffusa ed una forma nodulare.

Il cancro massivo si sviluppa nella profondità del fegato con una grossa massa unica invadente il parenchima epatico, che finisce per formare intorno al tumore una sorta di guscio (cancer en amande); alla grossa massa principale si accoppiano talora nodi secondari di metastasi intraepatiche, che possono eventualmente confluire con la prima.

L'aspetto della forma diffusa è chiaramente espresso dal suo nome.

La forma nodulare è quella che con speciale frequenza si accompagna a cirrosi e appare sotto l'aspetto di nodi più o meno voluminosi, incastonati in un fegato tipicamente cirrotico.

Per i rapporti di origine tra la cirrosi e questi tumori si hanno tre modi di vedere:

Hanot e Gilbert hanno avanzata l'ipotesi che, tanto il tumore quanto la cirrosi, siano in rapporto agli stessi elementi etiologici.

Wegelin ed altri ritengono che il tumore possa determinare alterazioni sclerotiche capaci di raggiungere l'entità di una cirrosi.

L'opinione più accreditata (Goldzieher, Eggel, v. Bókay, Rolleston) considera la cirrosi come l'affezione primaria sulla quale si sviluppa il tumore.

Con i lavori di Kretz e successivamente di Melchior e Fabris è stata ben conosciuta e confermata l'importanza dei processi iperplastico-rigenerativi nella cirrosi ed è noto come iperplasia, adenomi, carcinomi del fegato, siano una catena di elementi a limiti di separazione tutt'altro che chiari.

La questione che bisognerebbe indagare è il perchè ed il come, solo in un numero così limitato di cirrosi, si possa passare dalla iperplasia o dagli adenomi allo sviluppo del carcinoma.

Il punto di partenza di questi tumori primitivi del fegato si riporta alle cellule epatiche e ai condotti biliari.

Forme di passaggio tra le cellule epatiche normali e le cellule cancerigne sono nettamente negate da alcuni autori (Ribbert, Wegelin), mentre Kauffmann, Goldzieher avrebbero osservato figure interpetrabili in questo senso. Sabaurin designò col termine di epatoma il reperto anatomico d'iperpla-

sia nodulare, da esso considerato come anello di passaggio tra l'adenoma e il carcinoma.

Nel 1911 questo termine venne ripreso da Yamagiwa che chiamò epatomi i cancri con cellule del tipo delle cellule epatiche e colangiomi quelli con cellule del tipo dell'epitelio dei dotti biliari.

Istologicamente esiste non poca confusione nelle denominazioni e classificazioni dei vari autori.

Kauffmann ha proposto la seguente divisione:

1) forme alveolari, costituite da zaffi solidi, circondati da connettivo a disposizione alveolare;

2) forme a cordoni e tubuli circondati non da connettivo, ma da capillari;

3) forme che presentano un aspetto più chiaramente ghiandolare, si accompagnano quasi sempre a cirrosi e presentano somiglianze e tratti di passaggio con la proliferazione canalicolare di tale malattia.

A quest'ultima forma l'autore conferisce la denominazione di adeno-carcinoma.

Yamagiwa distingue carcinoma alveolare e carcinoma solido o trabecolare.

Le cellule dei cosidetti epatomi possono presentarsi di forma rotonda, ovalare, poligonale, ecc., con nuclei di grandezza varia e con abbondante cromatina, citoplasma più chiaro di quello delle celulle epatiche o con granulazioni grossolane. L'aspetto e la disposizione degli elementi di questi tumori si ravvicinano alle condizioni delle cellule epatiche.

La presenza di un notevole sviluppo dello stroma capillare, secondo Hekelom, Wegelin, Yamagiwa, costituisce il carattere più importante per la differenziazione degli epatomi.

Nei colangiomi le cellule sono più frequentemente cubiche o cilindriche; hanno protoplasma chiaro e presentano aspetto e disposizione che si ravvicinano alle condizioni dell'epitelio dei dotti biliari. I capillari sono meno numerosi.

Le cellule tumorali possono contenere bile al pari degli spazi ghiandolari, che esse eventualmente delimitano; il reperto di bile si può trovare anche nelle metastasi (Perls, Bock, Shmoorl, Necker, Wegelin).

Il tumore ha tendenza a invadere le vene sopraepatiche o i rami portali con lunghi gettoni seguibili all'interno di questi vasi. Le metastasi tuttavia sono rare, segnatamente per le forme con cirrosi; le più frequenti si avrebbero nei polmoni; sono state tuttavia descritte anche nei corpi vertebrali (Counseller e Mc Indoe).

Dal punto di vista clinico i caratteri si riassumono come segue:

Cancro senza cirrosi. — Epatomegalia con immobilità del fegato (segno di Gilbert), a superficie generalmente liscia, nodosa nei rarissimi casi di cancri nodulari. L'epatomegalia si accompagna a senso di peso all'ipocondrio, qualche volta a dolore. (V. Ascoli). Assenza di splenomegalia. Di rado ascite cospicua che generalmente è in rapporto a compressioni portali per metastasi

ghiandolari dell'ilo. Subittero o ittero frequenti con urobilinuria e talora bilirubinuria. Febbre media o anche elevata, a tipo remittente, può essere presente in questi tumori (V. Ascoli), e deviare l'indirizzo diagnostico al medico non sufficientemente prevenuto. Turbe digestive, disappetenza, astenia rapida e dimagrimento.

Decorso: da alcune settimane a 2, 3 mesi.

Cancro con cirrosi. — Si hanno i sintomi delle cirrosi associati a quelli del tumore con modificazione dei caratteri dell'epatomegalia e del decorso.

a) Può aversi il quadro della cirrosi, che ad un certo periodo devia per l'ingrossamento del fegato, che diviene bernoccoluto per l'accelerazione rapida del decorso.

b) Può aversi fin da principio un fegato grosso bernoccoluto con ascite che in genere non è molto notevole e splenomegalia. Decorso rapido rispetto al comune decorso della cirrosi.

I. F., di anni 60, contadino.

Nulla nel gentilizio; nega qualsiasi malattia dell'infanzia, compresi i comuni esantemi. A 13 anni soffrì di attacchi febbrili diagnosticati per malarici e guariti con chinino; nega affezioni venereo-luetiche.

Discreto bevitore e fumatore. Prestò servizio militare per due anni, e a 30 sposò donna apparentemente sana. La moglie ebbe quattro gravidanze delle quali una con aborto al 3° mese per ragioni imprecisabili; un figlio morì dopo 15 giorni dalla nascita per malattia pure imprecisabile; due figli sono tutt'ora viventi e sani.

Verso i 25 anni ebbe a soffrire di una ulcerazione gengivale con complicazioni flogistiche acute e rapida guarigione.

A 50 anni ricorda di aver avuto tosse secca, stizzosa, talmente intensa e molesta da determinare talvolta conati di vomito. Nonostante le cure fatte, solo dopo un paio di anni la tosse diminuì di intensità, pur non scomparendo mai del tutto. Negli ultimi anni agli accessi di tosse seguiva talvolta espettorazione muco-purulenta. Nel suddetto periodo accudì sempre alle sue faccende, godendo di uno stato generale buono.

Circa 40 giorni fa incominciò ad avvertire sensazione di pesantezza nella parte inferiore della regione epigastrica. Il disturbo, insorgente dapprima dopo i pasti, andò sempre più aumentando di intensità, si trasformò in dolore. Questo successivamente diventò continuo, pur subendo acutizzazioni dopo i pasti e si estese a tutto l'epigastrio. Mai singhiozzo, non vomito. La defecazione avveniva regolarmente, con emissione di feci solide, ben colorate. Le urine normali di quantità, in questi ultimi giorni erano diventate di un colore giallo-oscuro.

Il paziente non si è mai accorto di avere febbre; non ha sofferto di orticaria. Non accusa dimagramento. Ha potuto lavorare fino a 12 giorni fa.

Solo da 2 settimane si è accorto che in corrispondenza della regione epigastrica, sede principale dei dolori, si era costituita una bozza. In seguito a tali disturbi ha chiesto ricovero in Clinica Medica il 16 nov. 1925.

Esame obiettivo. — Condizioni generali scadenti. Peso del corpo Kg. 56.900, altezza m. 1,60. Decubito preferito il decubito supino e laterale destro.

Cute di colorito bruno, alquanto pallido, lievemente itterico. Mucose visibili pallide. Ittero delle sclere. Scarso pannicolo adiposo; nulla a carico del sistema muscolare e scheletrico.

Lingua impatinata, secca.

Polso eguale, ritmico, molle a media frequenza. Nulla di notevole a carico del respiro.

Apparato linfo-ghiandolare; si nota nella regione inguinale destra un

ganglio della grandezza di un pisello, duro, indolente. Nulla a carico delle altre stazioni linfatiche.

Apparato respiratorio. — L'emitorace destro, in corrispondenza della base, si presenta più ampio e meno mobile del sinistro. Fosse sopra e sottoclaveari piuttosto accentuate, angolo epigastrico ottuso. Fremito ben conservato in tutto l'ambito. Alla percussione lieve ipofonesi nella fossa sopraspinosa di destra. Margine polmonare inferiore di destra lievemente rialzato e meno mobile rispetto al sinistro. All'ascoltazione: grossi rantoli sparsi su tutto l'ambito, più numerosi alla base di destra.

Cuore nei limiti normali, toni deboli, lontani, senza rumori aggiunti.

Arterie periferiche in qualche tratto indurite e serpiginose.

Addome: piuttosto voluminoso, cicatrice ombellicale spianata, reticolo venoso scarsamente sviluppato sulla metà superiore dell'addome. L'epigastrio e l'ipocondrio destro sono alquanto prominenti ma specialmente l'epigastrio in corrispondenza del quale si rileva una protuberanza piuttosto piatta, rotondeggiante e del diametro di 8-10 centimetri. Non si mettono in evidenza chiari segni di versamento intraddominale.

Fegato: si palpa il margine inferiore a livello della spina iliaca, duro, dolente, smusso. Presenta una evidente incisura in corrispondenza dell'ombelico. Risale da questo obliquamente in alto e verso sin. nascondendosi sotto l'arco costale di sinistra due dita in avanti della linea ascellare anteriore. Non si palpano irregolarità della superficie epatica tranne che in corrispondenza dell'epigastrio dove si costata che la bozza rilevabile all'ispezione fa corpo col fegato. Essa è costituita da una protuberanza larga e piuttosto piatta, molto dura, a limiti non bene distinti e con un diametro di circa 10 centimetri.

Non evidente fremito idatideo. Il limite superiore del fegato si delimita alla percussione alla 5ª costa sull'emiclaveare, al 6° spazio sull'ascellare anteriore.

Milza: non si riesce a palpare. Si limita in alto alla 6ª costa sull'emiclaveare.

Sistema nervoso: nessun apprezzabile disturbo della sensibilità e motilità. Riflessi profondi degli arti inferiori lievemente indeboliti.

Urine: PS. 1014. Albumina assente. Pig. biliari assenti. Urobilina + +. Glucosio assente. Sangue assente. Sedimento nulla di notevole.

Sangue: globuli r. 5.000.000; leucociti 5.200; formula leucocitaria: neutrofili 73, eos. 2, bas. 1. Linfociti 15. Monociti 9.

Reazione Wassermann negativa. Weimberg negativa.

Intradermoreazione (Casoni) negativa.

Sottocutaneoreazione (Pontano) negativa.

Esame radioscopico. — Arco aortico ingrandito verso sinistra, diaframma destro rialzato e poco mobile. Ombra epatica notevolmente ingrandita.

L'esame dello stomaco non dà risultati sicuri per la compressione esercitata dall'ala sinistra del fegato

Riassunto del decorso:

Il malato fu degente in Clinica per trenta giorni. Le sue sofferenze furono dominate da dolori pressochè continui, diffusi all'epigastrio e ipocondrio destro, irradiantisi alla base del torace e alla spalla destra. Di rado ebbe vomito, e questo fu costituito di materiale alimentare, mai presenza di sangue.

I dolori si intensificavano talora coi cibi ma specialmente nelle ore serali e notturne, raggiungendo parossismi che toglievano al paziente ogni possibilità di riposo. Durante le esacerbazioni, le irradiazioni del dolore potevano diffondersi a tutto l'addome comprese le parti basse di questo.

Fin dai primi giorni della sua degenza comparvero edemi alle gambe e ai colli dei piedi ed evidenti segni di versamento addominale. La tinta itterica si andò accentuando nella cute, nelle mucose.

Alla puntura dell'addome liquido limpido con Rivalta negativa. P. S. 1011.

La temperatura si mantenne pressochè normale eccezion fatta di qualche raro rialzo termico di minima entità.

La diuresi fu sempre scarsa ed oscillante tra i 250 e 550 cmc., coll'accentuarsi dell'ittero comparvero pigmenti biliari in notevole quantità, le feci si decolorarono senza tuttavia mai raggiungere l'aspetto cretaceo.

Col progredire della malattia gli edemi andarono accentuandosi, guadagnarono le cosce e lo scroto, l'ascite divenne assai considerevole, l'ottusità da essa determinata finì per fondersi con quella del fegato. I dolori divennero sempre più acuti e continui, accompagnati da frequenti conati di vomito; l'affanno, la difficoltà di respiro andarono sempre più aumentando.

A carico degli altri organi non si rilevarono fenomeni degni di nota.

La milza non fu mai palpabile.

Le dimensioni del fegato e della bozza palpabile sulla sua superficie, per quanto fu accessibile all'esame clinico, non presentarono aumento molto notevole.

Il paziente morì in uno stato di profonda astenia.

Non si ebbe coma terminale nè emorragie cutanee o mucose.

Diagnosi clinica: neoplasma del fegato.

Autopsia. — Ittero universale, assenza di emorragie cutanee; addome assai voluminoso, notevoli edemi di tutti gli arti inferiori e dello scroto.

Meningi cerebrali e spinali pallide, modico edema del cervello, nulla a carico del midollo.

All'apertura dell'addome fuoriesce un'abbondante quantità di liquido limpido di colorito giallo itterico.

Nel torace scarsa quantità di liquido nella cavità pleurica di destra, liquido di colorito itterico.

Nel pericardio modico aumento di liquido.

Cuore: miocardio in stato di debole contrazione, non alterazioni sclerotiche o degenerative. Lieve arteriosclerosi dell'aorta ascendente.

Polmone sinistro: ghiandole ilari antracotiche, senz'altre alterazioni degne di nota, piccole emorragie sottopleuriche, lieve ipostasi. Ittero della mucosa bronchiale, modico catarro dei bronchi.

Polmone destro: modica aderenza della porzione apicale, qualche focolaio di atelectasia, lieve ipostasi; modico catarro dei bronchi.

Stomaco e intestino: nulla di abnorme si rileva osservandoli in situ. Tolti dalla cavità addominale e aperti, dal cardias fino al retto, non dimostrano alcuna speciale alterazione.

Fegato: si presenta notevolmente aumentato di volume; sulla sua faccia inferiore si notano dei grossi noduli grigiastri separati da lingue di tessuto epatico in apparenza sano; i noduli si rilevano tanto sui due lobi principali che sul lobo quadrato e di Spigelio. Questi noduli non presentano ombellicatura, la capsula che li ricopre è perfettamente conservata e non opacata. Le masse tumorali si approfondano nel tessuto epatico, il lobo sinistro risulta in special modo ingrossato e bombato nella sua superficie dove il tumore affiora in vari tratti. Al taglio del fegato si conferma la costituzione del neoplasma a nodi multipli in parte confluenti, essi appaiono di colorito grigiastro sparsi su tutta la sezióne del fegato ma in special modo invadenti il lobo sinistro.

Tanto il cistico che il coledoco sono notevolmente dilatati; una parte del cistico è avvolta da una massa neoplastica che poggia sul duedeno e raggiunge il pancreas senza però interessarlo. Anche il coledoco risulta compresso da una grossa ghiandola dell'ilo invasa da neoplasma. Risalendo con una sonda dall'ampolla di Vater, che è pervia, lungo il coledoco ed il cistico, questi condotti risultano anch'esssi pervi: la loro dilatazione dunque è in rapporto a semplice compressione.

Altra glandola ingrossata e infiltrata dal neoplasma comprime la porta contro un altro gruppo di ghiandole ingrossate. La dissezione della porta risulta quanto mai difficile.

Milza: modicamente ingrandita (g. 180). La capsula non appare ispessita; sulla sua faccia convessa, non molto al di sopra del polo inferiore, si nota un nodo unico, appena prominente sulla superficie, di un colorito giallo

grigiastro. Il nodo è quasi rotondo ed ha il diametro di quasi 3 cm. Al taglio si riscontra che il nodo blastomatoso si approfonda in circa la metà dello spessore dell'organo. Sulla superficie di taglio non si distinguono i follicoli. Vasi beanti ed ispessiti.

Reni: lievemente itterici, null'altro di notevole; bacinetti ed ureteri: nulla di notevole.

Capsule surrenali: nulla di notevole.

Vescica: nulla di notevole.

Prostata lievemente ingrandita, al taglio non presenta alterazioni neoplastiche.

Retto: nulla di notevole.

Testicoli: nulla di notevole.

Reperti istologici. — Fegato: in corrispondenza e intorno al neoplasma si osservano in vari tratti le caratteristiche della stasi epatica con considerevole atrofia di cellule e lobuli epatici. Questo disturbo di circolo è, con ogni probabilità, in rapporto alla compressione del tumore sulle soprepatiche. Le vene centrali dei lobuli sono dilatate, i rami portali invece sugli spazi di Kiernann sono inalterati e appaiono circondati dai canalicoli biliari interlobulari pure inalterati. Il connettivo degli spazi di Kiernann è in qualche tratto considerevolmente ispessito.

Gli elementi costitutivi del tumore sono rappresentati da grosse cellule di forma in prevalenza rotondeggiante, di dimensioni varie, di aspetto che si avvicina a quello delle cellule epatiche. Le cellule del tumore sono assai spesso disposte in file o trabecole che ricordano molto da vicino le condizioni del tessuto epatico. I nuclei sono ipercromici, polimorfi, in parte alterati; il reticolo è provvisto di molti capillari. Il reticolo talvolta si ispessisce e forma alveoli di varia grandezza; esso, con tutta probabilità non è neo-formato, ma rappresenta il reticolo stesso del fegato. Anche la disposizione vasale ha proprio l'aspetto di quella del fegato così che è lecito pensare se non permanga la disposizione vasale del fegato stesso e non convenga adottare definitivamente la denominazione di epatomi per questa specie di tumori. È degna anche di nota la frequenza con cui si rinvengono file di cellule epatiche isolate tra gli elementi del tumore. Infiltrazione emorragica, degenerazione nelle cellule del tumore si riscontrano frequentemente.

Pigmento biliare si riscontra accumulato in gruppi di cellule epatiche confinanti con i grossi rami soprepatici. Pigmento si rileva anche in alcune cellule di Kuppfer.

Milza: capsula in qualche tratto ispessita. I seni della polpa sono notevolmente ectasici; necrosi della media di alcune arterie follicolari, fibroadenia e notevole atrofia dei follicoli. In alcuni tratti, tra i seni ectasici, si nota il tessuto blastomatoso che presenta le seguenti caratteristiche: cellule rotondeggianti assai variabili per volume, spesso tuttavia molto grosse; nuclei di volume vario, ipercromici, di forma pure varia, con assai frequenti fenomeni regressivi, frequente picnosi.

Frequenti alterazioni regressive si notano anche a carico del protoplasma cellulare. Non si notano segni di fagocitosi. Le cellule tumorali sostituiscono i cordoni di Billroth per larga estensione e circondano i seni venosi. Nei seni della polpa e nelle piccole vene non si rinvengono emboli cellulari.

Lo stroma reticolare del tumore è in molti tratti fibroso ed assai abbondante, contrariamente allo stroma del tumore del fegato che è molto più scarso.

È assai importante inoltre constatare le maggiori alterazioni regressive che presentano gli elementi del tumore della milza rispetto a quelli del fegato; le alterazioni sono molto notevoli a carico dei nuclei. La ricchezza dei capillari sanguigni è inoltre più notevole nel tumore del fegato.

Nel tessuto splenico di tratti lontani dal tumore si nota atrofia dei cordoni di Billroth, follicoli bene evidenti, ispessimento dei setti, jalinosi dell'intima delle arterie follicolari.

COMMENTO.

Dal punto di vista clinico, nella osservazione descritta sono da mettersi in rilievo i seguenti dati:

Il *dolore*: fu un sintoma abbastanza precoce nel decorso della malattia; esso successe gradualmente ad un senso di pesantezza, fu localizzato all'ipocondrio destro ed epigastrio con irradiazioni al dorso e alla spalla destra, ma spesso durante le esacerbazioni anche verso la parte bassa del ventre. Col progredire della malattia divenne quasi continuo con esacerbazioni che alcune volte avvenivano dopo i pasti e che spesso si verificavano nelle ore serotine e notturne impedendo al paziente di prender riposo.

Le esacerbazioni del dolore erano spesso accompagnate da conati di vomito, più di rado da vomito e costringevano il paziente alla più assoluta immobilità in decubito supino.

Il sintoma dolore è stato chiaramente descritto da V. Ascoli in un altro caso di cancro primitivo nodulare; in questo le irradiazioni avevano sede al dorso e alla spalla destra, di rado alla spalla sinistra, mai verso la parte bassa del ventre o verso gli arti inferiori.

La presenza del dolore è considerata rara nei cancri primitivi del fegato, più frequente nei secondari. Questo fatto risulterebbe facilmente comprensibile con la causa del sintoma, che sarebbe in rapporto (Brulé) alla peripatite determinata dall'affiorare delle masse umorali alla superficie del fegato; ciò si verifica in special modo nei cancri nodulari che, come si è detto, sono in grande prevalenza secondari.

È importante notare che, tanto nel caso di V. Ascoli, quanto nel caso di questo lavoro, pur trattandosi di carcinomi primari la forma era nodulare, però non fu messa in evidenza all'autopsia la peripatite che avremmo dovuto attenderci in proporzione alla intensità dei dolori.

L'*ascite* comparve con gli edemi poco dopo l'ingresso del malato in clinica. Essa aumentò rapidamente, divenne abbondantissima verso la fine. I suoi caratteri furono quelli dei comuni transudati addominali tinti di bile.

La presenza dell'ascite, il suo rapido progredire e la sua intensità, fenomeni tutti eccezionali nei carcinomi primitivi del fegato senza cirrosi, trovarono spiegazione all'autopsia con la presenza di una ghiandola dell'ilo infiltrata di tumore, che comprimeva la porta (senza invaderla) contro altre ghiandole neoplastiche.

L'*ittero* dapprima fu lieve, successivamente aumentò senza che le feci divenissero cretacee. Esso fu in principio soltanto urobilinurico; più tardi si ebbe anche bilirubinuria. All'autopsia la ragione dell'ittero fu trovata nella compressione esercitata da ghiandole neoplastiche sul coledoco e sull'epatico con notevole dilatazione di questi condotti.

Per la diagnosi differenziale di questi carcinomi primitivi del fegato febbrili e non febbrili, è segnata minutamente la guida nel lavoro già citato di V. Ascoli (riassunto di due lezioni).

Dal punto di vista anatomico è da mettere in rilievo:

La forma nodulare del neoplasma coll'assenza di cirrosi. — Si è visto in principio del lavoro come tra i carcinomi primitivi del fegato la forma nodulare sia la più rara e coesista a cirrosi con una frequenza che per alcuni autori è del 100 %. L'osservazione descritta in questo lavoro è dunque una forma rara tra le rare ed è simile al caso descritto da Ascoli.

È importante anche notare la prevalente distribuzione dei noduli tumorali nella faccia inferiore del fegato in corrispondenza non solo dei due lobi principali, ma anche del lobo quadrato e del lobo Spigelio.

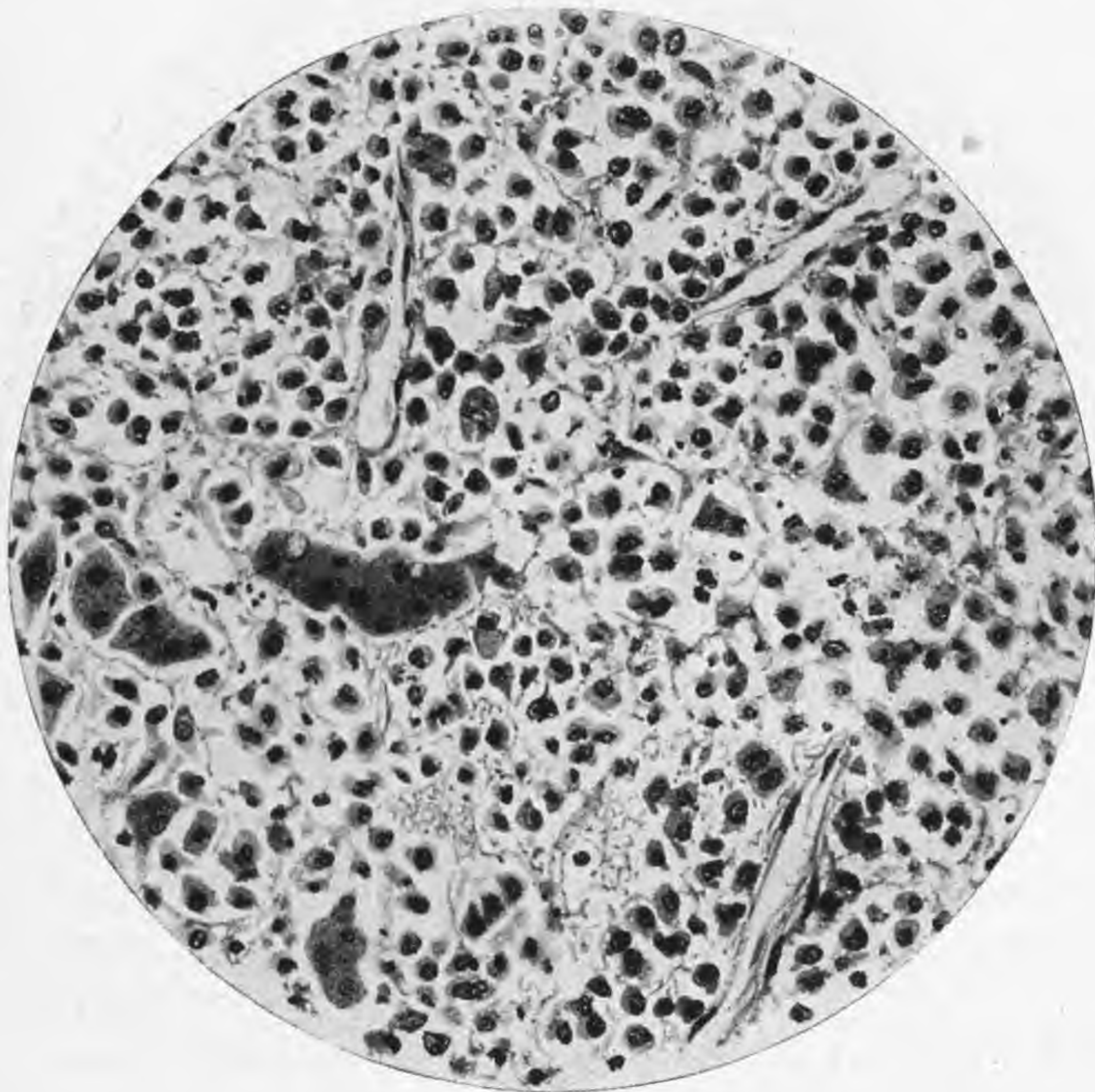



FIG. 1 (Obb. 7*, oc. 4 comp.).
Carcinoma primitivo del fegato: il tessuto del tumore, costituito da cellule ovalari o rotonde variabili di dimensioni; nuclei ricchi di cromatina variabili per forma e grandezza. Stroma scarso con numerosi capillari. Nell'interno del tessuto neoplastico, e totalmente circondate da questo, si notano file di cellule epatiche in parte alterate.

I nodi non presentano alcun accenno ad ombellicatura.

La presenza di una metastasi splenica. — All'infuori delle metastasi ghiandolari all'ilo, che furono causa principale dell'ittero e dell'ascite, non si ebbe, a carico degli altri organi, che una metastasi, anzi un unico nodo metastatico, e questo fu nella milza.

La rarità delle metastasi è nota nei carcinomi primitivi del fegato; sembra però che questa regola soffra eccezioni nei casi non associati a cirrosi. Il caso di questo lavoro, pur non essendo associato a cirrosi, seguì la regola generale.

Ma quello che appare soprattutto strano è la localizzazione splenica dell'unica metastasi, quando è nota la rarità con la quale la milza è sede di trapianti carcinomatosi.

In un precedente lavoro ho avuto occasione di trattare diffusamente questo argomento e dalla letteratura raccolta e dalla media dei dati statistici (Williams, Kolb, Gussembauer, Paget, Taylor, Buday, Reichelmen, Nobiling, Guccione) risulta come la percentuale delle metastasi carcinomatose nella milza

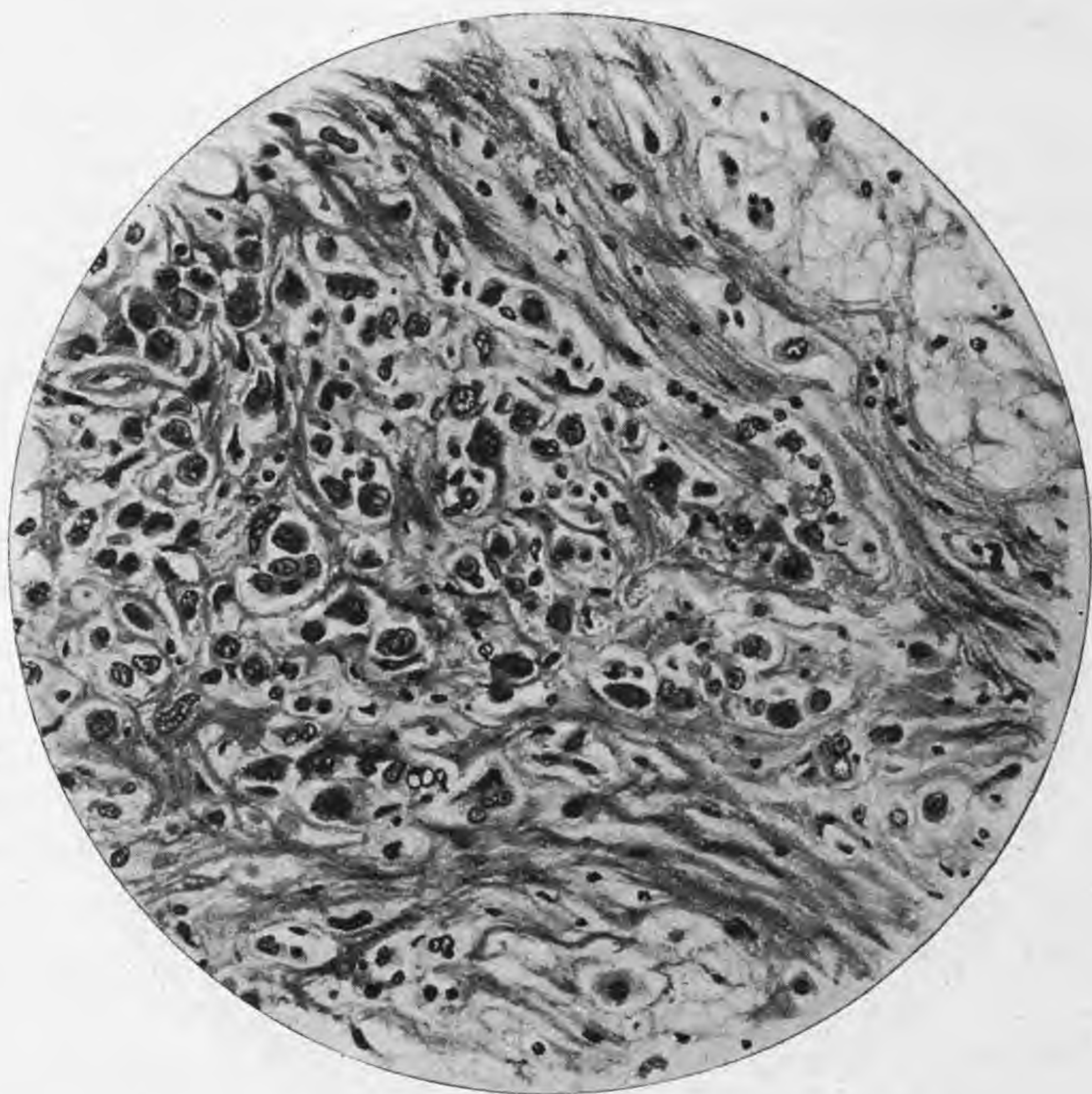



Fig. 2 (Obb. 7*, oc. 4 comp.).
Carcinoma primario del fegato: metastasi splenica. La metastasi splenica presenta un abbondante stroma connettivale in parte fibroso; gli elementi del tumore presentano assai frequenti alterazioni regressive nucleari e citoplasmatiche.

sia dell'1-3 % rispetto al numero di autopsie di cancerosi e come inoltre le sedi primarie, rispetto alle dette metastasi, siano la mammella in primo luogo, meno frequentemente l'utero e lo stomaco. Di casi con sede primaria nel fegato non mi risultano siano stati descritti in precedenza.

Il reperto istologico nel fegato: è un tipico reperto di quei tumori al quale si applica la denominazione di epatomi (Yamagiwa). Grosse cellule con nucleo ipercromico di forma e grandezza varia; le cellule hanno aspetto e disposizione che ricordano molto da vicino le condizioni delle cellule epatiche, le stesse cellule appaiono disposte in un reticolo ricco di capillari e con una

distribuzione vasale che ha anch'essa l'aspetto della distribuzione vasale del fegato. In qualche tratto il reticolo si ispessisce e delimita alveoli.

Dove il fegato è conservato si può osservare un ispessimento del reticolo, ispessimenti degli spazi di Kiermann, ben lontani tuttavia da quelli che si vedono nella cirrosi.

Emorragie, necrosi delle cellule del tumore sono rilevabili in vari tratti.

Il reperto istologico della milza.

a) In corrispondenza al tumore: la mancanza di trombi ed emboli cellulari nei seni della polpa e nelle piccole vene, l'assenza di cellule tumorali nei vasi portali del fegato, rendono difficile stabilire la via percorsa dalle cellule tumorali per giungere alla milza.

Il tumore sostituisce i cordoni di Billroth, che appaiono in molti punti atrofici, ma i dati che si dimostrano degni di speciale considerazione sono le differenze nello stroma e nelle alterazioni regressive del tumore splenico rispetto alle condizioni che abbiamo osservato nel fegato.

Il tumore presenta uno stroma abbondantissimo nella milza. Questo invece è scarso nel fegato; i nuclei cellulari neoplastici nella milza sono profondamente alterati per forma, grandezza, colorabilità e quantità della cromatina; tale condizione è rilevabile solo in assai minor grado negli elementi neoplastici del fegato.

Queste differenze risultano con tutta probabilità dai poteri di resistenza della milza dinanzi all'invasione neoplastica. Ciò collima con la rarità delle metastasi carcinomatose in quest'organo, con l'influenza favorevole della splenectomia sull'attecchimento e sviluppo sperimentale dei tumori (Oser, Pribram, Braunstein, Brancati, Cimoroni) colla diminuita facilità di attecchimento e di sviluppo quando la poltiglia di tumore si inocula insieme a poltiglia di milza o ad antolisati splenici (Birch e Weltmann, Oser e Pribram, Cimoroni, Donati, D'Agata).

b) In tratti lontani dal tumore fu messo in evidenza: Atrofia dei cordoni di Billroth, in qualche tratto atrofie dei follicoli, frequente jalinosi dell'arteria follicolare.

Queste alterazioni che si collegano con quelle già da me rinvenute nel mio precedente studio nei tratti di milza lontani dal tumore (atrofia dei cordoni di Billroth, di follicoli, ispessimento del reticolo, alterazioni delle arterie) fanno pensare se non siano eventualmente esistite, prima dell'invasione neoplastica, ragioni di diminuita resistenza in quest'organo abitualmente refrattario al cancro.

Tale concetto trova un riscontro nelle alterazioni della milza dei cancerosi (di altri organi) la quale sarebbe — salvo altre complicazioni — ipoplasica o addirittura atrofica (Oestreich, Hoellister, Ricci); istologicamente tale ipoplasia si tradurrebbe con impiccolimento dei follicoli con sclerosi e degenerazione jalina del connettivo (Ricci).

BIBLIOGRAFIA.

ASCOLI V. *Cancro primitivo del fegato a decorso febbrile.* (Sunto di due lezioni). Policlinico, Sez. prat., 31, 1924, aprile 7.

BRAUNSTEIN. *Ueber die Bedeutung der Milz in der Geschwulstimmunität und Therapie.* Berl. Klin. Woch., 1914, n. 45.

BRULÉ M., in CASTAIGNE J. *Traité de pathologie médicale et de thérapeutique appliquée.* Paris, 12, 1923.

BOLLESTON H. D. *Diseases of the Liver, Gallbladder und Bile Ducts.* Ed. 2, London, Macmillan Company, 1914.

BRANCATI. *Sul comportamento dei tumori innestati in varia sede.* Tumori, anno I, fascicolo II, 1911.

ID. *Sul comportamento della milza negli animali innestati con tumore.* Ibid., fasc. V, 1912.

ID. *Sugli innesti di sarcomi in ratti splenectomizzati.* Ibid., fasc. I, 1912.

BUDAY. *Ergebnisse der Statistik.* Deux conf. pour l'étude du cancer. Paris, 1910.

ID. *Krebsstatistik.* Ztschr. f. Krebsforschung, Bd. 6, 1910.

CIMORONI. *Ricerche sperimentali su un epitelioma del topo.* Tumori, fasc. IV, 1912.

ID. *Sulle modificazioni della milza e del fegato nei portatori di epitelioma.* Ibid., fascicolo 6, 1912.

COUNSELLER V. S. and A. H. MCINDOE. *Primary Carcinoma of the Liver.* Arch. of Int. Med., 37, 1926.

CHALATOW. *Zur Frage Ueber die metastatische Geschwulstbildung in der Milz.* Wirch., 217.

DANSIE C. B. *Primary Malignant Growth of the Liver in Infants, with Report of a Recent Case.* Lancet, 1922.

EGGEL H. *Ueber dar primäre Carcinom der Leber.* Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path., 30, 1901.

FICHERA. *La milza nei portatori di tumori.* Policlinico, 1912.

GRIFFITH J. P. C. *Primary Carminoma of the Liver in Infancy and Childhood.* Am. J. M. Sc., 155, 1918.

GOLDZIEHER M. and VON BÖKAY Z. *Der primäre Leberkrebs.* Virchow's Arch. f. path. Anat., 203, 1911.

YAMAGIWA K. *Zur Kenntnis des primären parenchymatösen Leberkarzinoms* (« *Hepatoma* »). Ibid., 206, 1911.

HANOT V. C. and GILBERT A. *Etudes sur les maladies du foie: cancer (épithéliome); sarcome; mélanoses; kystes non parasitaires; angiomes.* Paris, Assélin et Houzeau, 1888.

HOLLISTER. *Das Verhalten der Milz bei Carcinom.* Deut. Med. Woch., n. 37, 1906, 1498.

KARSNER H. T. *A Clinicopatological Study of Primary Carcinoma of the Liver.* Arch. Int. Med., 8, 1911.

KRETZ. *Cirrhosis of the Liver.* Intern. Clin., 3, 1905.

KETTLE. *Karzin. Metast. in the spleen.* The Journ. of Path. and Bact., vol. XVII, 1912.

OSER e PRIBRAM. *Importanza della milza nei portatori di neoplasmi ed influenza della poltiglia splenica sui tumori.* Zeit. f. exp. Path. und Ther., Bd. XII, 1913.

PATERNI L. *Contributo allo studio dei tumori maligni nella milza. Metastàsi di carcinoma ed ipernefroma.* Policlinico, Sez. med., 1924.

PHILIPP P. W. *Ueber Krebsbildungen in Kindesalter.* Zeit. f. Krebsforsch, 5, 1907.

RIBBERT H. *Das Maligne Adenom der Leber.* Deut. med Woch., 2, 1909.

RICCI. *La milza nei cancerosi.* Tumori, fasc. I, 1923.

SABOURIN CHARLES. *Contribution à l'étude des lésions du parenchyme épatique dans la cirrhose; essai sur l'adénome du foie.* Paris, 1881, n. 39.

TAYLOR. *Lectures on some disorders of the spleen.* Lancet, 1904.

WEGELIN KARL. *Ueber das Adenomkarzinom und Adenom der Leber.* Virch. Arch. f. path. Anat., 179, 1905.

WINTERNITZ M. C. *Primary Carcinoma of the Liver.* Rep. Johns Hopkins Hosp., 17, 1916.

II.

CLINICA DELLE MALATTIE NERVOSE E MENTALI DELLA R. UNIVERSITÀ DI PALERMO
diretta dal prof. R. COLELLA

Sul reperto istopatologico del fegato in un caso di atetosi

per il dott. UMBERTO DE GIACOMO, aiuto.

Lo studio del sistema nervoso extrapiramidale appare tanto più complesso ed esteso quanto più si vanno moltiplicando gli indirizzi e i metodi delle ricerche. Accanto al suo particolare gruppo di funzioni motrici, alle sue influenze indirette sulle più alte attività psichiche, alla sua primaria importanza nelle manifestazioni dello psichismo inferiore (emotività, automatismi, ecc.), ai noti fenomeni che vengono attribuiti alle sue intime connessioni col sistema nervoso della vita vegetativa, il sistema extrapiramidale sembra avere anche altre destinazioni fisiologiche, di assai difficile interpretazione, pur quando la loro esistenza si voglia considerare come dimostrata.

Fra i problemi che hanno per oggetto queste oscure funzioni dei gangli della base, primeggia quello relativo ai supposti rapporti trofici intercedenti tra il fegato e il nucleo lenticolare. Si tratta di un'ipotesi ormai vecchia, ma che oggi brilla di nuova luce, dopo che le indagini sono state allargate oltre i confini del gruppo pseudosclerosi-morbo di Wilson e specialmente dopo che alcuni autori (Buscaino, Bolsi, ecc.) hanno con ragione sostenuto la necessità di non emettere giudizi sulle condizioni istologiche dei territori epatici prima di avere applicato anche i metodi per il fine studio del connettivo, con speciale riguardo al delicato reticolo delle « fibre a graticcio ». Però, nonostante l'abbondanza dei recenti lavori sullo stato del fegato in varie sindromi extrapiramidali, compresa perfino la demenza precoce catatonica, e viceversa sullo stato del nucleo lenticolare nelle affezioni epatiche e in alcune speciali intossicazioni, l'annosa quistione non è ancora concordemente risolta. Credo perciò che qualunque contributo a tale serie di conoscenze, soprattutto se di ordine anatomo-clinico, sia di non trascurabile interesse e tanto più quando esso si riferisca a malattie extrapiramidali in cui manca qualsiasi studio accurato dei tessuti epatici, quali, p. es., l'atetosi.

Avendo avuto l'occasione di assistere all'autopsia, praticata nell'Ospedale Psichiatrico di Palermo, di una bambina con atetosi bilaterale congenita, morta all'età di 8 anni per un'infezione acuta intercorrente di brevissima durata, ho pensato appunto di praticare in questo caso, il cui studio generale verrà eseguito dal dott. A. La Corte, un accurato esame del fegato dal punto

di vista istologico. Riassumo pertanto le più salienti note cliniche e i risultati delle mie ricerche, mentre sono tuttora in corso gli studii microscopici sul sistema nervoso, nonchè sugli organi endocrini, che pure presentavano in questa inferma alterazioni degne di rilievo.

Fanciulla di circa 8 anni. La madre è affetta da demenza precoce. Il padre nega la sifilide e l'alcoolismo. L'inferma presentava congenitamente un profondo arresto dello sviluppo psichico, tetraparesi spastica che le impediva la stazione eretta e il cammino, movimenti atetosici generalizzati, attacchi epilettoidi nei primi tempi della vita. Gli arti superiori mostravano contrattura in semiflessione; gli arti inferiori erano estesi, addotti e con piedi spiccatamente varo-equini. I muscoli non erano ipertrofici, anzi negli arti inferiori, e specialmente nelle regioni surali, apparivano alquanto ipotrofici. Reflettività profonda dovunque esagerata. Segno di Babinski bilaterale. L'inferma non pronunziava alcuna parola intelligibile e presentava i segni di un'idiozia di alto grado. Negli ultimi mesi aveva una dermatite papulo-pustolosa ribelle alle cure ed era oligoemica e denutrita.

Il 25 settembre 1927 fu assalita improvvisamente da febbre alta, con agitazione e insonnia. Dopo 3 giorni iperpiressia (40,8) e morte.

All'autopsia il fegato si mostrava alquanto ingrandito, con superficie liscia e lieve ispessimento della capsula. La consistenza dell'organo era da considerarsi leggermente aumentata. Al taglio si notava un certo grado di stasi venosa con congestione delle vene sopraepatiche; il parenchima era di colorito rosso-bruno uniforme salvo in alcuni tratti, a forma di piccole chiazze, dove si osservava una tinta gialliccia e dove la lobulazione appariva meno evidente.

La milza macroscopicamente presentava i soliti segni della lieve tumefazione acuta. Non ho avuto l'opportunità di praticarvi indagini microscopiche.

L'esame istologico è stato da me condotto con i seguenti metodi: fissazione in formalina al 10 %, colorazione con ematossilina-eosina, col Van Gieson, col Mallory; metodo originale di Bielschowsky per la dimostrazione delle fibrille connettivali.

Inoltre, nel dubbio che potesse essere incriminata in questo caso la sifilide ereditaria, ho eseguito la ricerca delle spirochete (col metodo di Levaditi) nel fegato e nelle capsule surrenali, pur essendo noto che gli eventuali reperti negativi al riguardo non possono autorizzare ad escludere in modo assoluto l'eredolue. Tuttavia ho voluto ugualmente eseguire quest'indagine in mancanza di mezzi migliori, poichè nella paziente non era stato effettuato in vita alcun esame sierologico, nè era stata saggiata la R. W. nei genitori. Tale ricerca nel mio caso ha dato risultato negativo.

Per quanto riguarda le condizioni istopatologiche del fegato, già nei comuni preparati all'ematossilina-eosina si nota che il connettivo appare leggermente aumentato, non però in modo diffuso, bensì limitatamente al maggior numero degli spazi portali, dove anche, qua e là, si notano modici infiltrati linfocitarii. La tunica fibrosa del fegato si mostra evidentemente ispessita.

Il parenchima è invece ben conservato: le cellule hanno aspetto normale, tranne lievi segni di rigonfiamento torbido in alcuni gruppi di esse. Non si rilevano fatti di rigenerazione parenchimale, nè di neoformazione di capillari biliari.

Col metodo di Van Gieson e meglio ancora col Mallory si conferma in modo anche più netto l'aumento del tessuto connettivale negli spazi di Kiernan, fenomeno però che non assume in tutte le sezioni la stessa intensità, così da doversi considerare come distribuito in modo non del tutto uniforme.

Ma il reperto più tipico si osserva, usando il metodo di Bielschowsky, nei riguardi del connettivo reticolare (« Gitterfasern » di Oppeln), il quale presenta un aumento notevole e diffuso, consistente in ipertrofia ed iperplasia delle fibrille sia del sistema pericellulare che di quello pericapillare. La deli-

cata « tela di ragno » intralobulare, quale si osserva in condizioni normali, e qui invece trasformata in una rete a maglie fitte e non di rado assai robuste (figg. 1 e 2). Però essa non arriva mai, neppure nei punti di massimo sviluppo, all'aspetto di densissimo cespuglio. Non si può certamente parlare in questo caso di una vera cirrosi, tuttavia un aumento del connettivo epatico, e specialmente di quello reticolare, è in tutti i preparati chiaramente manifesto.

Quale valore si deve assegnare a tale reperto? Quale può esserne l'interpretazione?

Date le attuali incertezze, che ancora annebbiano l'intera quistione dei rapporti tra fegato e gangli della base, occorre per ora limitarsi nel mio caso a segnalare il fatto che è innegabile, in quanto è un fatto anatomico, astenendosi dal trarne ipotesi fisiopatologiche troppo esclusiviste, per lo meno finchè l'esame microscopico degli altri organi, e specialmente del sistema nervoso centrale, non verrà completato. Intanto però questo esempio anatomo-clinico già basterebbe a dimostrare la necessità che in ogni caso di atetosi, come oggi abitualmente si pratica per le sindromi wilsoniane e parkinsoniane, venga sempre eseguito uno studio accurato dei tessuti epatici, senza trascurare i metodi specifici per il connettivo e specialmente per quello reticolare.

Solo dopo avere allargato questo studio ad un numero abbastanza considerevole di atetosici, si potrà giudicare quale sia l'importanza generica dell'alterazione da me constatata, la quale, se si rivelasse costante o per lo meno frequente, verrebbe ad aggiungere un nuovo carattere di affinità agli altri finora conosciuti, che collegano l'atetosi alle altre malattie del sistema extrapiramidale.

Infatti alterazioni del fegato, oltre che nella pseudosclerosi e nel morbo di Wilson, sono state trovate in molti altri complessi sintomatici ritenuti di natura extrapiramidale, anche assai disparati fra loro nell'aspetto clinico, ma che il Buscaino ed altri credono appunto riuniti da una comune patogenesi epatocerebrale.

Fra questi quadri morbosi spiccano in prima linea, per l'abbondanza degli studii di cui sono stati oggetto, le *sindromi parkinsoniane postencefalitiche*. Volendo con una rapida sintesi accennare ai soli reperti anatomo-patologici riguardanti il fegato e cioè trascurando tutte le osservazioni di ordine puramente clinico o basate solo su prove funzionali, ricorderò che sono stati a più riprese descritti sia fenomeni di degenerazione torbido-grassa e di rarefazione colliquativa del parenchima, sia fenomeni di proliferazione connettivale, raggiungenti qualche volta l'aspetto di vera cirrosi, anche di tipo anulare (Buscaino, Rossi, De Lisi, Rizzo, Bolsi, Westphal e Sioli, Kleine, Balò, Graziani, De Lisi e Businco, ecc.). E se alcuni di questi esempii sono senza dubbio poco dimostrativi per la esistenza, oltre l'encefalite letargica, di altri fattori capaci di generare alterazioni del fegato (malaria, tubercolosi, ecc.), altri ne restano, come, p. es., quelli di Buscaino, Rossi, Bolsi, ecc., che sembrano ancora abbastanza saldi di fronte agli attacchi della critica. D'altra parte non manca qualche reperto discordante; p. es., Pette in due casi di sin-

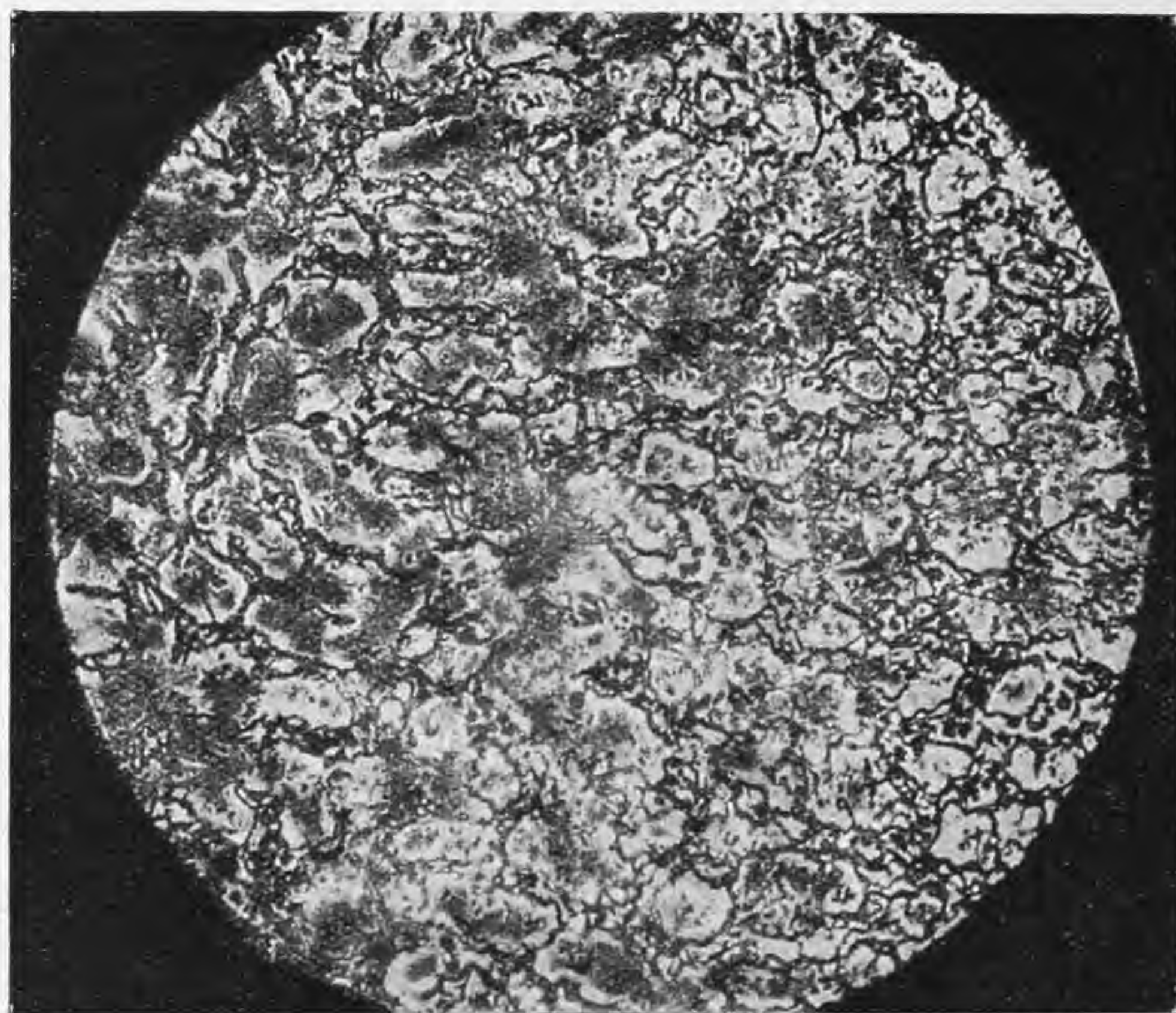



FIG. 1

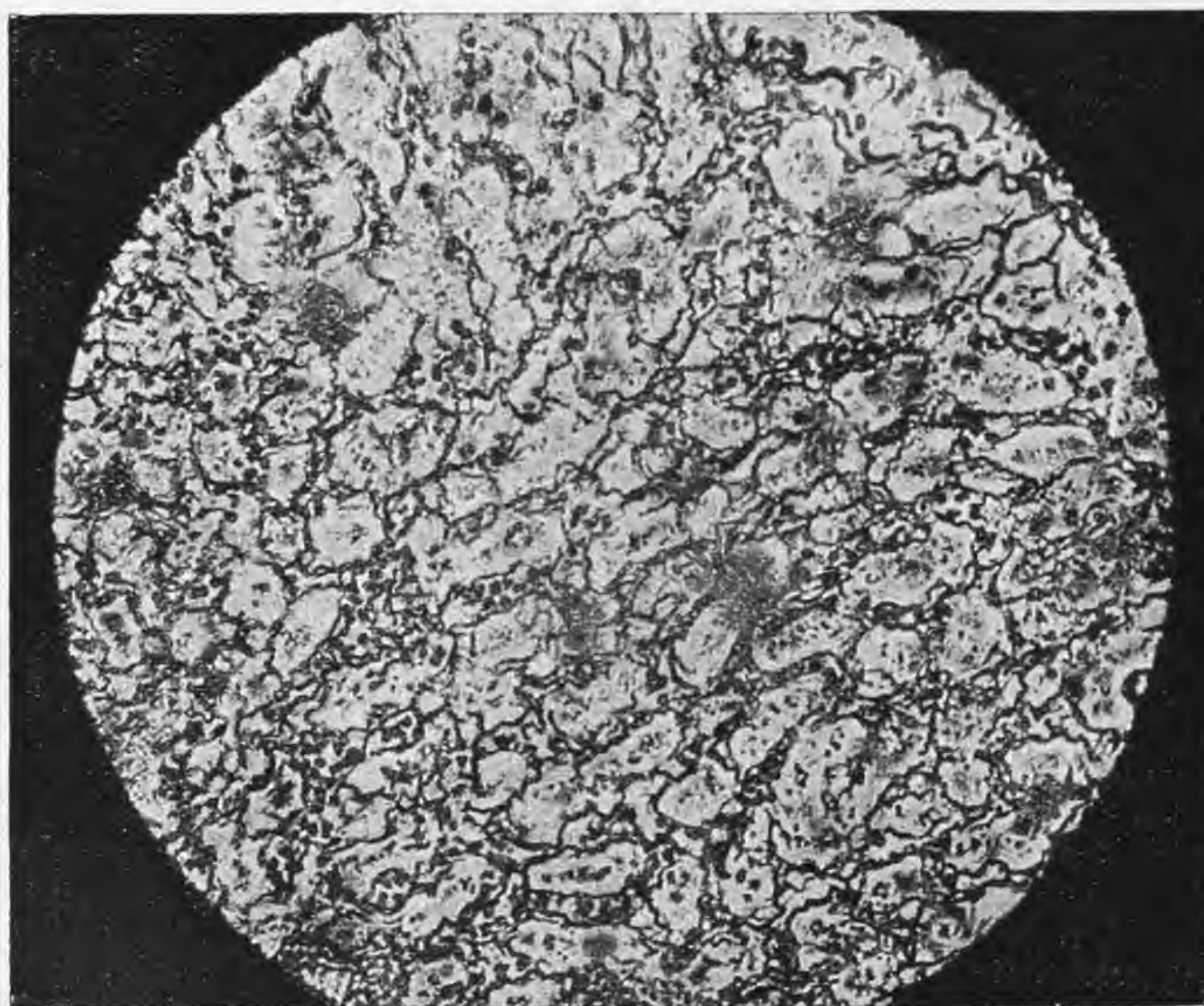



FIG. 2.

drome amiostatica postencefalitica non trovò alterazioni epatiche, ma il Bolsi lamenta che questo autore abbia trascurato un attento studio del connettivo. È poi da tenere presente che alcuni studiosi dubitano o addirittura negano (come p. es., il Graziani) che le lesioni del fegato constatate nei loro postencefalitici siano da riferirsi al processo encefalitico anzichè a circostanze estrinseche individuali. Inoltre De Lisi e Businco ritengono che alle modificazioni della struttura epatica in questi malati, anche quando pare lecito ammetterne l'origine encefalitica, si sia voluto conferire un'importanza superiore al loro vero significato, cioè quello di un'ordinaria reazione del fegato alle più diverse evenienze morbose. Resta tuttavia innegabile il dato statistico che in un grande numero di parkinsoniani postencefalitici il cui fegato è stato sottoposto ad esami istologici, sono state riscontrate alterazioni di quest'organo, fra le quali è notevole un aumento più o meno marcato del connettivo e specialmente delle fibre a graticcio. Infatti il Bolsi ha dimostrato col metodo di Bielschowsky-Perdrau una cospicua ipertrofia e iperplasia di queste fibre sia in due casi personali, sia nei tre casi già precedentemente descritti da Buscaino e da Rizzo. Viceversa lo sviluppo di una vera cirrosi, specie di tipo wilsoniano, come nei casi di Rossi, di Kleine e di Westphal-Sioli, deve considerarsi come un'eventualità piuttosto rara (1).

Una cirrosi di alto grado, prevalentemente anulare come quella del morbo di Wilson, benchè atipica sotto alcuni aspetti, venne riscontrata da Pelissier in una *sindrome wilsoniana* sicuramente consecutiva ad encefalite epidemica. Non pochi infine sono gli autori che hanno osservato quadri morbosi postencefalitici arieggianti clinicamente la degenerazione epato-lenticolare e qualcuno di essi ha perfino sostenuto la genesi encefalitica di tutti i casi di morbo di Wilson. Ma a queste asserzioni manca il controllo dell'anatomia patologica.

Passando poi alle malattie extrapiramidali non postencefalitiche, non mi risulta che siano state descritte alterazioni anatomiche del fegato nella classica *paralisi agitante*, benchè fino dal 1891 Teissier e Pierret, e di poi il loro allievo Bronnet nel 1896, abbiano pensato alla possibilità di una paralisi agitante « ab hepate laeso » (2). In questa malattia sono state però praticate le prove per la funzionalità epatica, che diedero risultati contradittorii, in quanto Lewy trovò positiva in 14 casi la prova della leucopenia digestiva, mentre Stahl in altri 11 casi non ebbe a confermare le conclusioni di Lewy, neppure facendo appello anche ad altri metodi (levulosuria alimentare, prova di Falta) (3) Io studiai in 5 casi il comportamento del tasso glicemico, che trovai in 2 casi normale e in 3 casi aumentato in modo assai leggero e verosimilmente per cause estranee alla malattia fondamentale (senilità, arteriosclerosi, ecc.).

(1) Graziani recentemente ha contestato però anche la grande frequenza nei postencefalitici dello stesso aumento del reticolo intralobulare del fegato. Infatti egli constatò tale reperto solo in 2 degli 8 postencefalitici esaminati.

(2) Buscaino in un caso isolato di paralisi agitante provò la « reazione nera » con risultato positivo.

(3) Graziani però ha descritto un forte aumento del reticolo intralobulare in 2 casi di demenza senile, associata, specialmente in un caso, a chiari sintomi parkinsoniani.

Naturalmente non mi soffermo sui reperti epatici che sono proprii della *pseudosclerosi* e del *morbo di Wilson*. È ben noto che tali affezioni sono appunto caratterizzate dall'associazione di fenomeni degenerativi del lenticolare ad una cirrosi anulare, che non suole dare sintomi clinici appariscenti. Noterò solamente che sono stati pubblicati alcuni casi clinici, nei quali, nonostante che la sindrome neuropatologica fosse abbastanza tipica, la sclerosi del fegato mancava (Spielmayer, Maas, Wimmer). Però si tratta di esempii eccezionalmente rari ed è discusso se realmente essi appartengano alle suddette malattie.

In un caso di *corea cronica di Huntington* le condizioni anatomiche del fegato furono prese in considerazione da Urechia e Rusdea. Il fegato in vita si presentava impiccolito all'esame clinico e insufficiente alla prova della levulosuria alimentare; all'autopsia esso pesava 1230 gr., mostrava fatti di congestione e di degenerazione grassa, ma non di sclerosi. Un altro caso venne studiato da Schaltembrand, il quale riscontrò una cirrosi atrofica del tipo di Laennec, ma secondo Jakob questo caso, anzichè alla corea cronica, sarebbe da ascriversi ad una forma atipica della comune degenerazione epato-lenticolare.

Lesioni, o anche disfunzioni, epatiche non sono state finora mai notate nella *corea infantile* (Babonneix).

Cospicue alterazioni del fegato sono state invece riscontrate in alcuni casi di *spasmo di torsione,* che indubbiamente è la sindrome distonica più affine all'atetosi. Così Thomalla nel suo caso trovò una cirrosi giovanile, del tutto simile a quella wilsoniana, ed anche il Wimmer ebbe in un altro caso un reperto analogo, con l'associazione però di un ingrossamento della milza per ipertrofia del tessuto linfoide di quest'organo. Anche Mass e Rosenthal descrissero lesioni epatiche in altri due casi di spasmo di torsione. Invece Westphal (sindrome distonica tardiva da sifilide acquisita), Cassirer, Richter ebbero al riguardo reperti negativi, ma sembra che nessuno di questi autori abbia impiegato anche i metodi istologici per un fine studio del connettivo. Non tengo conto di altri casi (Urechia, Mihalescu ed Elekes, ecc.) perchè di origine encefalitica e perchè l'esame del fegato venne trascurato.

Comunque è degno di rilievo il fatto che lo spasmo di torsione viene identificato da alcuni autori con l'atetosi, tanto che Rosenthal, accogliendo i concetti di Förster e di Wartemberg, vorrebbe fondere le due sindromi sotto il nome di « ipersincinesia idiopatica », mentre da altri autori (Hall, Wimmer, ecc.) viene considerato come una varietà della degenerazione epato-lenticolare, cioè di una malattia che colpisce il fegato in modo elettivo.

Per quanto concerne direttamente l'*atetosi idiopatica,* non ho potuto rinvenire alcuna descrizione istopatologica del fegato in tale malattia e proprio per questo motivo ho voluto intraprendere il presente lavoro. Tuttavia già esiste qualche sporadica osservazione clinica sulla funzionalità epatica anche in questa affezione. Infatti il Buscaino provò in un atetosico la sua « reazione nera », ma con esito negativo, e Runge ed Hagemann, anch'essi in un solo caso, trovarono nelle urine assenza di urobilinogeno, ma presenza di urobilina.

Da questa breve rassegna risulta evidente la frequenza di alterazioni epa-

tiche nelle più diverse malattie extrapiramidali, ma la spiegazione di questo rapporto è ancora quanto mai controversa. Non starò qui a ritessere la lunga storia della quistione, del resto egregiamente riassunta dal Calligaris nel suo recentissimo trattato sul « Sistema motorio extrapiramidale ». Mi limiterò ad accennarne alcuni punti, che hanno fondamentale importanza per potere inquadrare giustamente il mio reperto fra i tanti portati a sostegno dell'una o dell'altra dottrina sulla patologia epato-lenticolare.

Per chiarire la patogenesi della malattia che porta il suo nome, Wilson pensò che un'enterotossina ignota attaccasse primitivamente il fegato e che poi da questo si sviluppassero sostanze tossiche aventi un'affinità elettiva per il nucleo lenticolare. Infatti, nel caso di Rystedt, p. es., la sindrome epatica precedette di 5 anni la comparsa di quella wilsoniana. Anche Lewy attribuisce grande importanza al fegato come filtro dei veleni organici, fra cui potrebbe esservi quello nocivo per i centri extrapiramidali, e con tale genesi questo autore tende a spiegare anche la comune paralisi agitante. Bostroem e di poi v. Economo e Söderbergh giudicarono le lesioni epatiche e quelle del lentiforme come contemporanee e parallele, derivanti da un'unica intossicazione endogena, probabilmente di origine intestinale.

Che esistano diversi veleni ad azione elettiva sul nucleo lenticolare (ossido di carbonio, acido cianidrico, manganese, ecc.) è infatti ormai ben dimostrato e inoltre lo stesso Wilson aveva notato che l'ittero dei neonati tinge coi pigmenti biliari questo nucleo, svelando così un'affinità istochimica veramente singolare.

Ma d'altro canto lo studio di eventuali lesioni del corpo striato nelle varie malattie del fegato non è stato in verità molto fruttuoso. È vero che Santangelo osservò alterazioni dei gangli della base in due casi di cancro epatico, ma in molti altri casi tali alterazioni o fanno difetto (come nelle cirrosi usuali) o non sono dimostrative in quanto si estendono anche al centro ovale e alla corteccia cerebrale (come nell'atrofia giallo-acuta del fegato e nell'avvelenamento sperimentale da fosforo, secondo Kirschbaum e Schob). Ugualmente negativi sono stati i risultati delle esperienze praticate negli animali con la legatura del coledoco, con l'occlusione dell'arteria epatica, con la fistola di Eck, ecc., tanto che in base a questi esperimenti Urechia e Rusdea negano l'origine epatogena delle affezioni lenticolari genericamente considerate.

Di fronte a questo gruppo di ipotesi ne sorge un altro (Higier, Stoecker, ecc.), per cui la pseudosclerosi e il morbo di Wilson dovrebbero essere interpretate come un disturbo di sviluppo, un'abiotrofia nel senso di Gowers, il che sarebbe dimostrato dal carattere spesso familiare nella pseudosclerosi e più spesso ancora nel morbo di Wilson. Hall non esclude la possibilità di una soluzione conciliativa, ammettendo che prodotti abnormi del ricambio possano agire sul sistema epato-lenticolare quando questo presenti una speciale labilità costituzionale. Tale spiegazione viene invocata da alcuni anche per la genesi delle frequenti, ma non costanti, sindromi epato-lenticolari postencefalitiche.

Più di recente è stato avanzato un terzo gruppo di ipotesi: Boenheim infatti ha sostenuto che le lesioni lenticolari debbano considerarsi come primitive rispetto a quelle epatiche. Questo autore ritiene che nella parte basale del cervello esista un centro per il trofismo epatico. Allorchè questo centro viene leso, il trofismo del fegato ne risente per lo stesso meccanismo che produce l'atrofia dei muscoli allorchè vengono distrutte le corrispondenti cellule gangliari del midollo spinale.

Calligaris, fra gli altri (Fraenckel, Francioni, Loksina, ecc.), accetta questa concezione e pensa che forse ciascun viscere del nostro organismo possiede un proprio centro eutrofico cerebrale. Aggiunge anzi che probabilmente il centro splenico si trova vicino a quello epatico e così si potrebbe spiegare perchè anche la milza sia talvolta alterata nelle malattie extrapiramidali.

Nayrac, basandosi sullo studio anatomo-clinico di un suo caso di degenerazione epato-lenticolare, respinge l'ipotesi di Wilson sulle tossine epatogene, in quanto le comuni cirrosi non producono lesioni encefaliche, e quella delle tossine enterogene, perchè ritiene che la cirrosi wilsoniana non abbia i caratteri di una cirrosi tossica. Ammette invece che le alterazioni epatiche siano secondarie a quelle dei nuclei del tuber, che erano evidentissime nel suo caso. Infatti è noto che le masse grige infundibolari giocano una parte notevole nella regolazione del metabolismo generale e specialmente di quello degli idrati di carbonio e dei grassi; quindi non è da escludersi che esse siano in relazioni funzionali col fegato che è il principale agente di questo metabolismo.

Raccomanda infine che in tutti i casi di pseudosclerosi e morbo di Wilson vengano attentamente esaminati i nuclei del tuber cinereum.

Certamente, anche per molti altri dati di fatto che per brevità ometto, l'esistenza di centri neurovegetativi nella parte basale del cervello (gangli della base, ipotalamo, tuber cinereum), oltre che nel bulbo, è molto probabile, quantunque non sia ancora dimostrata con sicurezza, e il sistema nervoso della vita vegetativa potrebbe contenere le vie attraverso le quali un influsso regolatore e trofico discende da questi centri ai diversi organi interni e specialmente a quelli che, come il fegato, sono destinati alle più essenziali funzioni della vita vegetativa.

Con ciò naturalmente non si vuole concludere che le lesioni epatiche in tutte le sindromi extrapiramidali siano secondarie a quelle del sistema nervoso. Sarebbe questa un'asserzione ancora meno fondata di tutte le altre finora sostenute. L'ipotesi di possibili alterazioni epatiche da lesioni cerebrali primitive non è per ora che un semplice tema di lavoro e del resto non esclude affatto quelle altre ipotesi, che alla successione dei fenomeni morbosi vogliono assegnare il cammino inverso. Già il Lewy ha introdotto in patologia neuro-epatica il concetto delle « catene vitali » o « simplasmi » appunto per illustrare la doppia possibilità di lesioni epatiche secondarie a quelle cerebrali e viceversa. Sarà còmpito degli studiosi di questo argomento stabilire per le singole malattie, e, quando occorra, per i singoli casi, quale di queste dottrine

sembri la più verosimile, cioè la più concordante con i fatti osservati. Forse una dottrina unica, applicabile a tutte le sindromi epato-cerebrali, non sarà dimostrata neppure nell'avvenire; in ogni modo, allo stato attuale delle nostre conoscenze, sarebbe senza dubbio prematura.

Nello stesso campo del parkinsonismo postencefalitico, così ricco di studii accurati e recenti, l'accordo non è ancora raggiunto.

Così Agostini, p. es., crede che le lesioni del fegato siano complicazioni indipendenti dalla malattia o, se dipendenti, secondarie alle alterazioni dell'encefalo; Graziani le giudica dovute a circostanze estrinseche individuali; De Lisi e Businco le considerano come banali reazioni epatiche di scarsa o di nessuna importanza. Buscaino, Bolsi e Rizzo le ritengono parallele a quelle cerebrali e prodotte dallo stesso fattore tossinfettivo circolante nel sangue, cioè probabilmente ad ammine abnormi, svelabili nelle urine con la « reazione nera » e originate nel tubo gastro-enterico da germi, fra i quali potrebbe trovarsi quello specifico dell'encefalite epidemica. Anche Mayer-Bisch e Stern propendono per un concetto simile: i fenomeni cerebrali, che sono quasi esclusivamente degenerativi, sarebbero di natura « metencefalitica », cioè sarebbero causati da ordinarie azioni tossiche (di origine intestinale, epatica, renale, endocrinica, ecc.) su tessuti già resi vulnerabili dall'episodio encefalitico acuto.

Buscaino, sempre riferendosi ai postencefalitici, non crede che le lesioni del fegato siano secondarie a quelle cerebrali, sia perchè non vede alcuna ragione per ammetterlo, sia perchè ritiene l'iperplasia delle fibre a graticcio come l'espressione di fenomeni tossici. Pur sostenendo che le alterazioni epatiche e quelle cerebrali siano non già in un qualsiasi rapporto reciproco, ma in dipendenza di un comune fattore tossico extraepatico ed extracerebrale, crede però che in alcuni casi l'affezione del fegato preesistesse all'encefalite, come nei malarici di De Lisi e di De Lisi e Businco e nel caso di Pélissier, in cui appare poco probabile che una così grave cirrosi si sia potuta sviluppare nei soli 12 mesi interceduti fra l'attacco encefalitico e la morte. In questi casi speciali le malattie del fegato avrebbero il valore di cause predisponenti alle degenerazioni extrapiramidali postencefalitiche, ma più spesso esse sarebbero determinate dall'episodio acuto iniziale e di poi mantenute ed aggravate dal persistere del processo infettivo nell'organismo e specialmente nell'intestino.

***

Tale è lo stato odierno della quistione a cui reco il presente contributo.

Nel caso da me preso in esame ho constatato alterazioni epatiche leggere, ma indubbie, e che, per la loro indole cronica, non erano certo riferibili alla malattia acuta terminale, durata solo tre giorni. D'altra parte sembrano da escludersi le più comuni circostanze estrinseche capaci di esercitare sul fegato un'azione sclerogena o comunque nociva: eredolue, malaria, tubercolosi, ente-

rite cronica, ecc. È anche vero che nell'infanzia il sistema reticolare del fegato sembra sia più sviluppato che nell'età adulta; ma nella mia osservazione esso oltrepassa nettamente i confini fisiologici, attestando l'azione di un processo cronico sicuramente morboso. Del resto la natura patologica del reperto è confermata anche dalla contemporanea proliferazione, sia pure modesta, del connettivo comune.

L'affezione fondamentale del sistema nervoso era riferibile in parte al sistema extrapiramidale e più particolarmente allo striatum (atetosi generalizzata), ma in parte si mostrava estesa in modo assai vasto anche ad altre parti del nevrasse (idiozia, tetraparesi spastica, convulsioni epilettoidi, ecc.). Questo caso presenta rispetto agli altri citati nella bibliografia sull'argomento un certo carattere di novità soprattutto per due motivi:

1) perchè l'atetosi non era stata mai oggetto di uno studio accurato circa le condizioni istologiche dei tessuti epatici. Infatti l'unica osservazione anotomo-clinica con esame, sia pure sommario, del fegato, la quale mostrerebbe una certa somiglianza con l'atetosi, è quella descritta dal Thomalla sotto il nome di « atetosi doppia e stati morbosi affini ». Ma viceversa si trattava di una sindrome atipica, iniziatasi in età tardiva in un individuo affetto da sifilide acquisita e arteriosclerosi diffusa. Non si può certamente ascrivere questo caso alla vera atetosi, tanto più se si considera che i sintomi clinici erano piuttosto quelli dello spasmo di torsione sintomatico. Infatti tutti gli autori che citano questo caso lo riguardano sempre come appartenente allo spasmo di torsione e non già all'atetosi.

2) Perchè in questo caso la malattia era congenita. Questo carattere distacca nettamente il caso in esame da tutte le sindromi extrapiramidali postencefalitiche, come pure da tutte le osservazioni ascritte alla pseudosclerosi, al morbo di Wilson, alla corea cronica di Huntington, ecc., cioè a malattie in parte di natura infettiva e, in ogni modo, acquisite.

Se il reperto epatico da me descritto rientra nel quadro dell'affezione fondamentale e non è dovuto a cause estrinseche che sfuggono alla mia indagine, esso parlerebbe, a mio parere, per la possibilità di un'influenza distrofica sulla struttura del fegato da parte di un sistema nervoso centrale congenitamente alterato.

Concludendo, ho potuto constatare con la presente ricerca che in un singolo caso da me studiato ad un'affezione congenita dell'encefalo, coinvolgente il sistema extrapiramidale (come è attestato dalla sindrome atetosica) ma non limitata a questo, veniva a corrispondere una proliferazione del connettivo epatico, specialmente marcata nei riguardi del sistema reticolare.

BIBLIOGRAFIA.

1. Agostini. *Sindromi psicopatiche dell'encefalite epidemica.* Annali del Manicomio di Perugia, 1922.
2. Babonneix. *Les chorées.* Ed. Flammarion, Paris, 1924.
3. Balò. *Ueber die Encephalitis epidemica.* Orvosképzés, 1923. Recens. nello Zentralbl. f. d. ges. Neur. u. psych., Bd. 36, H 7/8, 1924.

4. BÉRIEL. *Spasme de torsion, maladie de Wilson et encéphalite.* Lyon médical, 1922.
5. BING u. SCHWARTZ. *Ueber Torsiondystonien usw. in Gefolge von Encephalitis epidemica.* Schweiz. Arch. f. Neurol. u. Psych., 1924.
6. BOENHEIM. *Beitrag zur Kenntnis der Pseudosklerose usw.* Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych., 1920.
7. BOLSI. *Sull'istologia patologica del fegato nelle sindromi croniche postencefalitiche.* Riv. di pat. nerv. e ment., 1925.
8. BOSTROEM. *Der amyostatische Symptomenkomplex.* Springer, Berlin, 1923.
9. BRONNET. Thèse de Lyon, 1896. (Citato da LA TORRE).
10. BUSCAINO. *Sostanze basiche tossiche-ammine a nucleo immidazolico presenti nelle urine di neuro e psicopatici.* Riv. di pat. nerv. e ment., 1922.
11. ID. *Alterazioni epatiche e zolle di disintegrazione a grappolo in malati con reazione a tipo nero nelle urine e in un caso di spasmo di torsione.* Note e riviste di psichiatria, 1922.
12. ID. *Decorso dell'eliminazione, attraverso i reni, di ammine abnormi in normali, amenti, dementi precoci, distimici puri e spurii, encefalitici letargici, e in casi isolati di grande isterismo, morbo di Parkinson, lesione del corpo striato, atetosi, affezione cerebellare.* Ibid., 1922.
13. ID. *Alterazioni del fegato e dell'intestino tenue in malati (amenti, dementi precoci, « encefalitici ») con ammine abnormi nelle urine.* Riv. di pat. nerv. e ment., 1923.
14. ID. *Patogenesi delle sindromi amiostatche postencefalitiche.* Giornale di clinica medica, 1924.
15. ID. *Ricerche sulla genesi e sull'importanza clinica delle reazioni nere, ecc.* Riv. di pat. nerv. e ment., 1925.
16. ID. *Contributo allo studio della genesi dell'encefalite epidemica, ecc.* Ibid., 1926.
17. BUSCAINO e FOLTZ. *Le alterazioni istologiche del fegato e della milza malarici con riguardo al sistema delle « Gitterfasern ».* Policlinico, Sezione Medica, 1924.
18. CALLIGARIS. *Il sistema motorio extrapiramidale. Ist. ed. scient.*, Milano, 1927.
19. CASSIRER. *Halmuskelkrampf und Torsionsspasmus.* Klinische Wochenschr, 1922.
20. CECONI. *Il fegato nelle sindromi postencefalitiche.* Minerva medica, 1923.
21. DE GIACOMO. *Studio clinico e sperimentale sull'atetosi.* Riv. di pat. nerv. e ment., 1924.
22. ID. *La glicemia nelle sindromi parkinsoniane postencefalitiche e nel morbo di Parkinson.* Riforma medica, 1925.
23. DE LISI. *Sull'anatomia patologica del parkinsonismo da encefalite epidemica.* Note e riviste di Psichiatria, 1923.
24. DE LISI e BUSINCO. *Anatomia patologica e patogenesi dell'encefalite epidemica.* Riv. di pat. nerv. e ment., 1925.
25. ECONOMO v. *Wilsons Krankheit usw.* Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., 1918.
26. KRAENKEL, FRANCIONI, LOKSINA. Citati da CALLIGARIS.
27. FOERSTER. *Zur Analyse und Pathophysiologie der strären Bewegungsstörungen.* Zeitsch. f. d. ges. Neur. u. Psych., 1921.
28. GRAZIANI. *Alterazioni del fegato e patogenesi delle sindromi amiostatiche postencefalitiche.* Policlinico, Sezione Medica, 1925.
29. ID. *Contributo allo studio del connettivo epatico nelle sindromi postencefalitiche e in diversi altri stati morbosi.* Note e riviste di psichiatria, 1926.
30. HALL. *La dégénérescence hépato-lenticulaire.* Ed. Masson, Paris, 1921.
31. HIGIER. *Zur Klinik familiären Formen der Wilsonschen lentikularen Degeneration.* Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych., 1914.
32. KIRSCHBAUM. *Gehirn Befund bei akuter gelber Leberatrophie.* 18 Jahresvers. norwest. deutsch. Psychiat. u. Neurol., Bremen, 1921.
33. KLEINE. *Ein Fall von Wilsonscher Krankheit mit Sektionsbefund.* Ref. Zentral. f. d. ges. Neur. u. Psych., Bd. 33, 1923.
34. JAKOB. *Die extrapyramidalen Erkrankungen.* Springer, Berlin, 1923.
35. LA TORRE. *La genesi epatica di alcune sindromi anatomo-cliniche del corpo striato.* Policlinico, Sezione Medica, 1924.
36. LEMY. *Die Lehre vom Tonus und der Bewegung zugleich sistematische. Untersu-*

chungen zur Klinik, Psysiologie, Pathologie und Pathogenese der Paralysis agitans. Berlin, Springer, 1923.

37. LEYSER. *Die Rolle der Leber bei Geistes- und Nervenkrankheiten.* Ref. Zentlabl. f. d. ges. Neur. u. Psych., 1922.
38. MAAS. *Torsionsspasmus.* Neurol. Centralbl., 1918.
39. MAYER-BISCH u. STERN. *Ueber Leberfunktionsstörungen bei epidemischer Encephalitis.* Zeitschr. f. Klin. Mediz., 1923.
40. MAZZANTI. *Lesioni intestinali, epatiche e renali in un caso di amenza.* Riv. di pat. nerv. e ment., 1926.
41. NAYRAC. *Considérations nosologiques et pathogéniques sur la dégénérescence hépatolenticulaire.* Revue Neurol., 1924.
42. PELISSIER. *Sindrome wilsonien consécutif à la névraxite épidémique.* Impr. « L'Abeille », Montpellier, 1924.
43. PETTE. *Zur pathologischen Anatomie der Encephalitis-Folgezustände.* Ref. Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych., 1924.
44. RABINOWITSCH. *Ein Fall von epidemischer Encephalitis mit klinischen Symptomen der Wilsonschen Krankheit.* Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych., 1925.
45. RICHTER. *Beiträge zur Klinik und pathologischen Anatomie der extrapyramidalen Bewegungsstörungen.* Arch. f. Psych., Bd. 67, 1923.
46. RIZZO. *Lesioni istopatologiche del fegato nell'encefalite epidemica, specialmente nelle forme croniche.* Riv. di pat. nerv. e ment., 1924.
47. ROSENTHAL. *Torsionsdystonie und Athétose double.* Arch. f. Psych., Bd. 68, 1922.
48. ROSSI. *Cirrosi epatica in soggetto sofferente di cosidetto parkinsonismo postencefalitico.* Comun. Soc. Sassarese di scienze mediche, settembre 1922.
49. ID. *Cirrosi epatica, tipo Wilson, in soggetto malato di sindrome cosidetta parkinsonsimile consecutiva a encefalite epdimica.* Tip. S. Bernardino, Siena, 1925.
50. RUNGE u. HAGEMANN. *Ueber Leberfunktionsstörungen beim akinetisch- hypertonischen Syndrom der Encephalitis epidemica.* Arch. f. Psych., 1924.
51. RYSTEDT. *Sopra un caso di morbo di Wilson.* Acta medica scandinava, vol. 59, fasc. 1-6. Recens. in Riv. Sanit. Siciliana, 1925, n. 17.
52. SANTANGELO. *Sul rapporto tra le lesioni epatiche e quelle dello striato.* Il Pisani, 1924.
53. SCHALTEMBRAND. *Ueber ein Fall von Chorea mit Lebercirrhose.* Deutsch Zeitschr. f. Nervenheilk, Bd. 91, 1926.
54. SCHOB. Citato da CALLIGARIS.
55. SOEDERBERGH. *Eine semiologische Studie über ein Fall extrapyramidaler Erkrankung.* Deutsch. Zeitschr. f. Nervenkrankh., Bd. 64, 1919 (v. anche Revue Neurologique, 1923).
56. SPIELMAYER. *Histopathologie des Nervensystem.* Springer, Berlin, 1922.
57. STAHL. *Leberfunktionsprüfungen beim strio-lentikulären Symptomenkomplex.* Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 78, 1923.
58. STERN. *Torsionsdystonie nach Encephalitis.* Mediz. Klin., 1923.
59. STOECKER. *Fortschreitende Linsenkerndegeneration.* Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych., Bd. 15, 1913-14.
60. TEISSIER et PIERRET. Association franç. pour l'avanc. des sciences, Paris, 1891.
61. THOMALLA. *Ein Fall von Torsionsspasmus usw.* Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych., 1918.
62. URECHIA et RUSDEA. *Un cas de chorée chronique avec autopsie.* Revue Neurol., 1923.
63. URECHIA, MIHALESCU et ELEKES. *Contribution anatomo-clinique à l'étude de la distonie lenticulaire.* Revue Neurol., 1925.
64. WARTEMBERG. *Pseudobulbärparalyse.* Monatsschr. f. Psych. u. Neur., Bd. 51, 1922.
65. WESTPHAL. *Ueber doppelseitige Athetose und verwandte Krankheitzustände.* Arch. f. Psych., Bd. 60, 1919.
66. WESTPHAL u. SIOLI. *Klinischer und anatomischer Beitrag zur Lehre von der Westphal-Strümpellschen Pseudosklerose usw. imbesonndere über Beziehungen derselben zur Encephalitis epidemica.* Archiv. f. Psych., 1922.
67. WILSON. *Progressive lenticular degeneration.* Brain, 1912.
68. WIMMER. *Pseudosclerose sans affection hépatique.* Revue Neurol., 1921.
69. ID. *Spasme de torsion progressif infantile.* Ibid., 1921.
70. ID. *Cronic epidemic encephalitis.* W. Heinemann, London, 1924.

III.

R. ISTITUTO DI CLINICA CHIRURGICA DELL'UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal Prof. R. ALESSANDRI.

Ricerche sul funzionamento dei glomeruli renali.

Dott. MANFREDO ASCOLI, aiuto.

È stato notato negli studi istopatologici sulla nefrite cronica come sia molto frequente il rinvenire in uno stesso rene, diversi stadi di un processo di sclerosi del glomerulo. Sembrerebbe come se i glomeruli fossero divisi in tanti gruppi, ognuno dei quali si trova in uno stadio più o meno avanzato del processo di obliterazione.

Secondo Khanolkar, la conclusione di queste osservazioni deve essere questa: che cioè il fattore patogeno che determina queste lesioni agisce sul rene a poussées e che in ognuna di queste soltanto un certo numero di glomeruli vengono colpiti col sangue. Quindi un'azione selettiva o focale può essere interpretata in due modi: o che non tutte le parti del rene ricevono il sangue nello stesso modo in un determinato momento, oppure che esse sono diversamente sensibili all'azione di questo fattore tossico.

Secondo l'Autore sopra citato queste due possibilità non si escludono l'una con l'altra. Perchè l'attività funzionale di un organo si accompagna sempre a vasodilatazione e gli elementi funzionali sono più facilmente colpiti dall'agente patogeno.

Questa ipotesi, quando venga applicata alla ineguale distribuzione delle lesioni della nefrite cronica, porta alla conclusione che in un rene normalmente funzionante, in una determinata unità di tempo, alcune parti sono in istato di attività, altre in riposo.

Bowditch, studiando il modo di contrarsi del muscolo cardiaco della rana, formulò la legge fisiologica, « del tutto o del nulla ». Essa fu estesa poi e generalizzata a tutti i muscoli.

Secondo questa legge il muscolo risponde ad uno stimolo con la maggiore reazione di cui è capace, al momento nel quale lo stimolo venne applicato. Questa legge fu poi applicata alle glandole che ricevono i loro normali stimoli dal sistema nervoso, da Bayliss e da Metzner.

Questi modi di vedere sono stati alquanto modificati in questi ultimi tempi, specialmente dopo studi eseguiti da Elliot sulle capsule surrenali e sui granuli degli elementi del pancreas e delle glandole salivari. Così si è venuti alla conclusione che invece ogni organo della economia è dotato di una maggiore quantità di sostanza funzionante di quella necessaria a compiere il suo normale lavoro. Questa forza di riserva sarebbe di un certo grado presente anche in organi in stato di atrofia e di ipertrofia.

In altre parole bisogna ammettere che nella normale attività di un organo, non tutti gli elementi di cui questo organo è composto funzionano. Però quelli *che funzionano lavorano al massimo*. Quindi l'attività totale di un organo varia col variare del numero degli elementi in funzione.

Ogni periodo di attività per ogni singolo elemento è seguito da un periodo di inibizione e poi da un periodo di riposo. Questo alternarsi di diversi periodi o fasi di attività è stato descritto da Gotch come un fenomeno generale dei tessuti viventi.

Naturalmente coll'aumentare dell'intensità degli stimoli, viene portato in azione un numero maggiore di elementi. Per questa possibilità di maggiore richiesta di lavoro, ogni organo mantiene in stato di efficienza un maggior numero di elementi di quello che non sia strettamente necessario, per i normali bisogni.

Le ricerche che condussero alla formulazione di queste leggi generali di fisiologia furono eseguite specialmente sui nervi e sulle fibre muscolari striate.

In queste formazioni anatomiche gli elementi funzionanti cioè le fibre nervose e le fibrocellule muscolari, sono ben conosciuti e individuabili.

Sono meno ben facilmente definibili invece nelle glandole nelle quali questo elemento autonomo può essere rappresentato da una cellula, da un acino o da un lobulo. La struttura anatomica del rene è tale che in essa sono nettamente differenziabili un certo numero di complessi anatomici che possono essere indipendenti gli uni dagli altri e che sono rappresentati dal glomerulo e dal tubulo che a questo segue.

Si calcola che nel rene dell'uomo siano contenute circa due milioni di queste unità. Ora noi sappiamo come un individuo normale secerna in condizioni fisiologiche circa 1 cmc. di urina ogni minuto primo.

In alcune esperienze pubblicate da Hill e Greenwood questi Autori riuscirono a fare aumentare talmente il lavoro dei due reni normali da provocare una eliminazione di 27 cmc. di urina al minuto primo per un breve periodo di tempo. Tutto questo fa pensare che durante il lavoro normale dell'organo soltanto una piccola proporzione di elementi glomerulo-tubolari funzionano e che il numero di elementi funzionanti aumenti coll'aumentare del lavoro.

Parecchi Autori hanno cercato di dare la dimostrazione anatomica delle leggi generali dette prima in diversi organi; ma specialmente il rene è stato maggiormente studiato, perchè per la sua morfologia più comodamente si presta ad un tale genere di ricerche.

Già fin dal 1919 Krogh aveva dimostrato come molti capillari di organi normali siano in un determinato momento ristretti e non ripieni di sangue. Del resto come giustamente fa osservare Khanolkar se si esamina una sezione della corteccia di un rene normale si nota subito come non tutti i capillari dei diversi glomeruli siano ugualmente ripieni di sangue. Non si tratta certamente di un aspetto istologico post-mortale perchè il fatto può essere osservato direttamente in un vivente. Hill e dopo di lui Richards son riusciti a

poter mantenere sotto il microscopio per un periodo anche di 5 o 6 ore un rene di una rana vivente tirato fuori da una incisione lombare e attaccato al suo peduncolo.

Concentrando un fascio di luce molto potente su di un punto verso la periferia del rene, dove questo è più sottile, questi AA. sono riusciti ad osservare la circolazione in un gruppo di glomeruli. Hanno visto che in uno spazio di tempo di pochi minuti, la circolazione di un certo numero di glomeruli, o gradatamente diminuisce o di colpo si arresta.

L'arresto della circolazione si può avere essendo il glomerulo ancora pieno di sangue che così veniva a ristagnare nei vasi o collo svuotamento delle anse capillari che in tal modo non lo erano più visibili. Dopo pochi minuti il fenomeno si ripeteva in un altro gruppo di glomeruli, e la circolazione riprendeva in quelli nei quali si era arrestata.

Del resto in Italia già Ghiron nel 1913 aveva fatto esperienze simili.

La tecnica dell'esperienze sopra citate presenta molte difficoltà, inoltre di esse esperienze non resta un documento permanente.

Si comprende perciò come altri AA. abbiano seguito altre vie per giungere a conclusioni simili e il sistema che si presenta spontaneamente è quello di iniettare nel circolo di un animale, nelle arterie o nelle vene indifferentemente, sostanze facilmente riconoscibili nell'interno dei glomeruli. Delle belle ricerche di questo genere sono quelle pubblicate da Khanolkar il quale ha usato sali di ferro, carminio ed emoglobina. Specialmente con queste due ultime sostanze ha ottenuto risultati molto interessanti. Da essi apparirebbe come non tutti gli elementi funzionali del rene siano attivi contemporaneamente, ma anzi come, durante il lavoro normale dell'organo, soltanto all'incirca il 20 % dimostra di essere in funzione. Coll'aumentare del lavoro del rene, aumenta il numero delle unità funzionanti.

L'autore non si pronunzia sul meccanismo regolatore di questa che egli chiama « l'attività selettiva o focale del rene ». Richards il quale ha chiaramente per primo esposto questo principio l'attribuisce a fenomeni di vasocostrizione locale dei capillari glumerulari, afferenti ed efferenti. Egli studiando direttamente la circolazione glomerulare nella rana ha visto che il ritmo intermittente dell'attività del glomerulo poteva essere provocato in diversi modi — colla stimolazione di un nervo afferente, con la stimolazione del simpatico renale, con una fleboclisi lenta di una soluzione di adrenalina. Egli avanza anche questa ipotesi che dopo un certo periodo di costrizioni la parete dell'arteriola va incontro ad una deficienza di ossigeno che la fa rilasciare e quindi si ha la vasodilatazione.

Del resto il Krogh nei suoi studi sui capillari dei muscoli della lingua e dello scheletro della rana, aveva osservato un fatto simile: un alternarsi di dilatazione e di costrizione nei diversi capillari di queste formazioni, col risultato però che il tessuto viene uniformemente irrorato di sangue quando si consideri in un periodo di tempo sufficientemente lungo.

Il Richards aveva notato, studiando l'azione dei diuretici, colla ispezione diretta del glomerulo, che la caffeina, l'urea, sali diversi ad azione diuretica, esplicavano la loro azione, determinando una dilatazione dell'arteria afferente. Si accorse allora che la visibilità dei glomeruli, dipendeva dalla presenza o meno di emazie nei capillari.

I mezzi che servono ad aumentare la circolazione renale, servono pure a rendere visibili un maggior numero di glomeruli. Corrispondentemente il numero di questi diminuisce colla introduzione di sostanze che producono una costrizione dei vasi renali.

Del resto già Hayman e Starr nei conigli avevano trovato che normalmente funziona un numero di glomeruli variabili dal 50 all'85 %. Che questo numero può essere aumentato fino al 95 % o 100 % colla somministrazione di caffeina o di cloruro di sodio e ridotto fino al 50 % per mezzo dei vasi-costrittori. I glomeruli lavorerebbero intermittentemente, l'interruzione non sarebbe però mai tanto lunga da danneggiare il glomerulo stesso per mancanza di nutrizione.

Il fatto importante messo in evidenza da Richards è la contrazione dell'arteriola glomerulare afferente che chiude i glomeruli. Del resto prima di Krogh già Langley aveva osservato contrazioni alternate nelle piccole arterie del piede delle rane che aveva attribuite al fatto che in alcune determinate condizioni, la muscolatura di un'arteria può essere refrattaria ad uno stimolo che in condizione normale ne provoca la contrazione. E a questo proposito Richards fa notare nelle sue esperienze come egli potesse abolire questo ritmo intermittente della funzione glomerulare nella rana, distruggendo la parte superiore del midollo che in questo animale contiene i centri vaso-dilatatori, con modici stimoli vaso-costrittori (chimici e nervosi) poi, l'Autore era capace di fare riapparire il ritmo glomerulare.

Richards cerca di spiegare la ragione di questo periodico contrarsi delle arteriole e attribuisce la contrazione a stimoli nervosi che agiscono più che su tutta la lunghezza dei capillari, sul punto dove l'arteriola afferente si sfiocca nel ciuffo dei capillari, punto che assumerebbe l'importanza fisiologica di un apparato sfinterico. La dilatazione dipenderebbe dalla asfissia determinata dalla precedente contrazione. Un altro fatto che potrebbe essere chiamato in causa per spiegare l'arresto di circolazione dei capillari glomerulari, è l'aumento di pressione nella capsula di Bowmann dovuto alla rapida secrezione di urina per la pregressa attività dei capillari glomerulari. L'azione della capsula di Bowmann distesa sarebbe perciò anche protettiva nei riguardi delle pareti dei capillari. L'argomento è stato anche studiato dal Bieter insieme con altri ricercatori i quali hanno confermato le precedenti ricerche sperimentando sulla rana con la fenolftaleina e l'indaco, colori che vengono escreti dal glomerulo e hanno visto come il numero dei glomeruli funzionanti possa venire alterato con diversi mezzi.

Le ricerche da noi eseguite che verranno dettagliatamente esposte appresso, sono state rivolte allo studio delle variazioni del numero dei glomeruli funzionanti in diverse condizioni di lavoro del rene.

Abbiamo cercato cioè di porre il rene dell'animale da esperimento da noi usato (cavia) in condizioni di minimo e di massimo lavoro.

Abbiamo inoltre anche studiati dei reni di animali normali.

Per indurre una diminuzione di lavoro del rene, abbiamo cercato di diminuire la pressione del sangue circolante. Le relazioni esistenti fra la circolazione e l'attività del rene erano già state chiaramente studiate da Ludwig e dalla sua scuola. Da questi ricercatori era stato dimostrato come un abbassamento della pressione arteriosa in seguito ad anemia acuta o a stimolazioni del vago si accompagnava a diminuito deflusso di orina dal rene. E conseguentemente il rialzamento della pressione era seguito da aumento di eliminazione di urina. Queste modificazioni nella secrezione urinaria non sono direttamente proporzionali a quelle della pressione sanguigna, ma certo sono sempre nella stessa direzione. Un altro mezzo per ottenere una riduzione della pressione sanguigna fino ad un livello molto basso e l'arresto quasi completo della secrezione urinaria è la sezione del midollo cervicale o la distruzione del centro vasocostrittore del midollo allungato, come risulta dagli esperimenti di Richards sui cani e sui conigli. Noi siamo ricorsi anche a questo mezzo. Bisogna però notare come nel gatto, Cushney non è riuscito a riprodurre il fenomeno con tanta evidenza come l'Autore su riferito. Le modificazioni della secrezione urinaria così ottenute, sono state attribuite all'aumento e alla diminuzione della filtrazione per effetto dell'aumentata o diminuita pressione, dai sostenitori della teoria meccanica, oppure a miglioramento o peggioramento della nutrizione degli elementi renali dai sostenitori della teoria vitalistica.

Oggi si crede che il fattore determinante non è la pressione sanguigna generale, ma la pressione capillare nel glomerulo e un aumento di questa porta ad una accelerazione del flusso sanguigno attraverso il rene, eccetto che nel caso di occlusione della vena renale. Questo per ragioni del tutto diverse.

Noi crediamo che nell'aumento della secrezione renale sia responsabile anche l'aumentato numero dei glomeruli che entra in funzione coll'aumentare della pressione stessa.

Per aumentare per ciò il lavoro di un rene fino al massimo siamo ricorsi a tre mezzi diversi, uniti insieme.

Abbiamo in un primo tempo praticato una nefrectomia e in questo modo il rene superstite viene ad assumere una funzione vicariante. Poi abbiamo provocato una diuresi con soluzione fisiologica di cloruro di sodio. Quando si iniettano grandi quantità di soluzione, il flusso dell'urina aumenta straordinariamente. Magnus iniettando in un coniglio 780 cc. di soluzione fisiologica riusciva a produrre in un'ora l'eliminazione di una quantità di urina pressocchè uguale. Inoltre praticavamo anche una iniezione di una certa quantità di caffeina.

È noto come nei roditori questa sostanza sia dotata di una attività diuretica, specialmente quando esiste uno stato di idremia. E noi facevamo seguire appunto una iniezione di caffeina alla introduzione del siero fisiologico. Del resto anche nell'uomo la caffeina esplica molto più evidentemente la sua azione diuretica quando esistono accumuli di liquido nelle cavità o nei tessuti (asciti, anasarca).

L'azione diuretica della caffeina non è stata mai chiaramente spiegata. Noi non vogliamo entrare in questa discussa questione che ha interessato e interessa tanti ricercatori.

D'altronde questo uscirebbe dai limiti del nostro lavoro. Quello che pare sicuramente dimostrato, specialmente dalle ricerche più moderne di Richards e Plant e di Miwa e Tamura è che la diuresi caffeinica non si accompagna ad alcun aumento della circolazione renale.

Fra le numerose ipotesi emesse nessuna parla, almeno per quanto ci consta, di un aumento del numero dei glomeruli funzionanti.

TECNICA.

Abbiamo perciò conseguentemente stabilito tre serie di ricerche tutte sulle cavie.

Prima serie. — Animali normali.

Seconda serie. — Animali con diminuita pressione sanguigna:

a) con sezione del midollo cervicale;

b) con salasso.

Terza serie. — Animali con aumentata pressione nell'arteria renale e con diuresi provocata (nefrectomia, ipodermoclisi di siero clorurato fisiologico, iniezione di caffeina).

Il colore di cui ci siamo serviti è stato il *Carminium Optimum* di Grübler. Di questo veniva preparata una soluzione al 10 % in una soluzione satura a freddo di carbonato di litina. Di questa soluzione ne veniva iniettata nella vena giugulare, una quantità variabile da 1 cc. a 1 1/2 cc. L'animale veniva rapidamente ucciso dopo 15-30'' dal termine della iniezione.

Si prelevava rapidamente il rene che appariva intensamente colorato dal carminio all'esterno (viene colorato infatti in un tempo così breve, soltanto la sostanza corticale) e colla capsula intatta e con i vasi dell'ilo legati con un laccio di seta sottile, veniva posto a fissare in formalina.

Dopo la consueta serie dei passaggi in alcool, il pezzo veniva incluso in paraffina e le sezioni colorate soltanto coi colori nucleari (ematossilina).

I preparati venivano osservati con un microscopio Koristka con obbiettivo 7* e oculare n. 4 con campo quadrettato.

Di ogni pezzo si esaminavano parecchi campi ed in questi si contavano nell'àmbito della quadratura del campo, i glomeruli nei quali si vedevano granuli di carminio e quelli che ne apparivano privi.

Il numero dei campi verrà con maggiore dettaglio riferito nei protocolli.

Negli animali della prima serie, come ben si comprende, veniva eseguita soltanto l'iniezione di carminio nel modo sopra descritto.

Interventi sugli animali della seconda serie:

a) isolata con incisione dorso nucale, la colonna cervicale posteriormente e sui lati con una tronchese, si sezionava la colonna stessa. Assicuratoci che l'animale presentava una paralisi completa di tutti gli arti, si scopriva la giugulare e si eseguiva l'iniezione di carminio. È noto come il battito cardiaco e il respiro si mantengono ancora per un certo tempo (30' ad un'ora) dopo la sezione del midollo cervicale;

b) colla puntura del cuore si estraevano circa 10 cc. di sangue e poi si eseguiva l'iniezione endovenosa di carminio.

Interventi sugli animali della terza serie:

Primo tempo. Nefrectomia. Dopo 24 o 48 ore, iniezione sottocutanea di 30-40 cc. di soluzione fisiologica di cloruro di sodio. Quando era scomparsa la bozza cutanea, il che avviene molto rapidamente, specie se si esegue un massaggio sopra il luogo dell'iniezione, si iniettavano cc. 0,20 di caffeina al 20 %. Dopo circa 10 minuti si praticava l'iniezione di carminio.

PROTOCOLLI. — Serie I.

Esperienza I. — Cavia di media taglia. Iniezione nella giugulare interna destra di cc. 1 di litiocarminio. L'animale è sacrificato rapidamente 30' secondi dopo l'iniezione. Prelevamento del rene destro.

Esame istologico: Un tratto di parenchima si presenta diffusamente colorato col carminio e così pure le capsule glomerulari.

In un altro tratto il parenchima e i glomeruli sono pallidi, non colorati. Nella zona colorata in quasi tutti i glomeruli e in moltissimi vasi in prossimità dei glomeruli si riesce a mettere in evidenza del carminio.

In ambedue queste localizzazioni (vasi e glomeruli) il carminio è visibile sotto forma di granuli grossolani, splendenti.

Nella zona più pallida (dove pare che non sia passato il carminio) i glomeruli sono retratti, non riempiono che una piccola parte della capsula, i vasi sono poco appariscenti. Nella zona colorata, al contrario, si vedono i vasi pieni di sangue e carminio, i glomeruli espansi.

Numeri dei glomeruli funzionanti nei quali è visibile il carminio.

Campo 1	+ 5 — 12
Campo 2	+ 4 — 11
Campo 3	+ 5 — 10
Campo 4	+ 4 — 11
Totale	+ 18 — 44

Esperienza II. — Cavia grossa. Iniezione nella giugulare destra di cc. 1,2 di litiocarminio. L'animale è ucciso rapidamente 30'' dopo l'iniezione.

Numero dei glomeruli nei quali è visibile il carminio:

Campo 1	+ 4 — 12
Campo 2	+ 5 — 11
Campo 3	+ 7 — 18
Campo 4	+ 6 — 13
Campo 5	+ 5 — 12
Totale	+ 27 — 66

Esperienza III. — Cavia grossa. Iniezione nella giugulare destra di cc. 1,5 di litiocarminio. L'animale è ucciso dopo 18''.

Numero dei glomeruli con carminio:

Campo 1	+ 7 — 21
Campo 2	+ 5 — 18
Campo 3	+ 6 — 15
Campo 4	+ 6 — 18
Campo 5	+ 9 — 14
Totale	+ 35 — 86

ESPERIENZA IV. — Cavia media taglia. Iniezione di cc. 1 di litiocarminio nella giugulare destra. Uccisa dopo 20''. Numero dei glomeruli con carminio:

Campo 1	+ 6 — 20
Campo 2	+ 6 — 15
Campo 3	+ 4 — 17
Totale	+ 16 — 52

II SERIE.

ESPERIENZA I. — Cavia grossa. Salasso del cuore di 12 cc. dopo 1 ora iniezione di cc. 1,2 di litiocarminio nella giugulare destra. Uccisa dopo 20''. Numero dei glomeruli con carminio:

Campo 1	+ 7 — 2
Campo 2	+ 5 — 3
Campo 3	+ 6 — 6
Campo 4	+ 8 — 4
Campo 5	+ 6 — 7
Totale	+ 32 — 22

Esperienza II. — Cavia grossa. Sezione del midollo nel tratto cervico-dorsale. Iniezione nella giugulare di destra di cc. 1,5 di litiocarminio. Uccisa dopo 20''. Numero dei glomeruli con carminio:

Campo 1	+ 18 — 10
Campo 2	+ 9 — 5
Campo 3	+ 16 — 12
Campo 4	+ 13 — 7
Campo 5	+ 11 — 13
Campo 6	+ 16 — 9
Totale	+ 83 — 56

Esperienza III. — Cavia di media taglia. Sezione del midollo cervicale. Iniezione di cc. 1 di litiocarminio nella giugulare interna destra. Uccisa dopo 15''-20''. Numero dei glomeruli, con granuli di carminio:

Campo 1	+ 15 — 8
Campo 2	+ 8 — 5
Campo 3	+ 12 — 7
Campo 4	+ 12 — 7
Campo 5	+ 10 — 6
Totale	+ 57 — 33

ESPERIENZA IV. — Cavia medio taglio. Salasso del cuore di 10 cc. Dopo 30' iniezione di cc. 1 di litiocarminio nella giugulare interna destra; uccisa dopo 30''. Numero dei glomeruli con granuli:

Campo 1	+ 8 — 4
Campo 2	+ 9 — 4
Campo 3	+ 9 — 5
Campo 4	+ 14 — 7
Totale	+ 40 — 20

III SERIE.

ESPERIENZA I. — Cavia media taglia. Nefrectomia destra. Dopo 24 ore, ipodermoclisi di 35 cc. di soluzione fisiologica e iniezione ipodermica di cc. 0,20 di caffeina. Dopo 15' iniezione di cc. 1 di litiocarminio nella giugulare interna destra. Uccisa dopo 20''.

Esame istologico: Un tratto di parenchima è completamente colorato, con glomeruli quasi tutti iniettati. In un altro tratto il parenchima si presenta scolorato, così che i glomeruli sono retratti, e riempiono un tratto solo dello spazio capsulare.

Numero dei glomeruli con carminio:

Campo 1	+ 24 — 4
Campo 2	+ 35 — 8
Campo 3	+ 28 — 3
Campo 4	+ 32 — 2
Campo 5	+ 12 — 2
Campo 6	+ 18 — 2
Totale	+ 129 — 21

Esperienza II. — Cavia grossa. Nefrectomia sinistra. Dopo 48 ore ipodermoclisi di 40 cc. di soluzione fisiologica e iniezione ipodermica di cc. 0,20 di caffeina. Dopo 15' iniezione di cc. 1 di litiocarminio nella giugulare destra. Sacrificata dopo 30''.

Numero dei glomeruli con granuli di carminio:

Campo 1	+ 25 — 4
Campo 2	+ 25 — —
Campo 3	+ 27 — 2
Campo 4	+ 18 — 3
Campo 5	+ 23 — 1
Totale	+ 118 — 10

Esperienza III. — Cavia grossa taglia. Nefrectomia sinistra. Dopo 48 ore ipodermoclisi di 40 cc. di soluzione fisiologica e iniezione ipodermica di cc. 0,20 di caffeina. Dopo 15' iniezione di cc. 1,5 di litiocarminio nella giugulare destra. Uccisa dopo 25''.

Numero dei glomeruli con carminio:

Campo 1	+ 30 — 3
Campo 2	+ 23 — —
Campo 3	+ 27 — 4
Campo 4	+ 18 — 2
Totale	+ 98 — 9

Percentuale di glomeruli funzionanti:

Serie I		27,9 %	
Serie II	Salasso	63 %	62 %
	Taglio del midollo .	61 %	
Serie III		90 %	

CONCLUSIONI.

Le conclusioni che possiamo trarre da queste esperienze coincidono con quelle di Khanolkar che cioè le diverse unità di cui è composto il rene non sono tutte ugualmente funzionanti nella stessa unità di tempo, nè durante la moderata attività normale di un rene di un animale nelle normali condizioni di vita, nè quando queste condizioni vengano artatamente modificate.

Specialmente evidente è l'aumento quasi nella proporzione di uno a tre del numero dei glomeruli funzionanti; quando il rene debba compiere un lavoro molto superiore al normale.

È questo un fatto che a noi sembra chiaramente dimostrato.

Non ci sentiamo invece autorizzati aggiungere alle conclusioni più avanzate di Khanolkar, secondo il quale ogni unità renale lavora sempre al massimo e ad un aumento di lavoro risponde soltanto un aumento delle unità funzionanti.

Non vogliamo dare nessun peso al fatto che il carminio si rinviene in minore o maggiore copia in questo o quel glomerulo. Che cioè fra il glomerulo che contiene una grande quantità di carminio e quello nel quale se ne vedono soltanto uno o due granuli, esiste tutta una serie intermedia di gradi di passaggio.

Ma come era del resto già stato messo in evidenza da Richards e Schmidt e come noi abbiamo potuto convincerci, già da un esame di un rene non sottoposto alla colorazione vitale, ci si può formare un concetto del numero dei glomeruli funzionanti a seconda della maggiore o minore visibilità del ciuffo dei capillari glomerulari.

Si osservano cioè grandi variazioni nella quantità di sangue che può passare per ogni glomerulo.

Gli AA. sopra riferiti hanno potuto constatare nel rene vivente questa differenza di circolazione glomerulare.

Dobbiamo anche dire dell'aspetto caratteristico che abbiamo trovato in tre dei nostri preparati e precisamente in un rene normale e in due sottoposti alla diuresi.

Il numero dei glomeruli funzionanti che appaiono nella tabella, risulta dalla conta di un certo numero di campi microscopici, ma all'esame del preparato, specie se con piccolo ingrandimento, si potevano differenziare subito zone chiare in cui rarissimi glomeruli (e questo anche nei preparati che ci hanno dato il 30 % globale dei glomeruli funzionanti) apparivano colorati dal carminio. In altre zone invece si può dire che quasi tutti i glomeruli apparivano ripieni di carminio nella capsula e nei vasi; questi erano dilatati e riempiti di granuli.

Le conclusioni alle quali possiamo giungere sufficientemente dimostrate dalle nostre esperienze a noi sembra che possono essere le seguenti:

1) In condizioni normali nel rene della cavia funziona un numero di glomeruli che si aggira intorno al 30 %;

2) In caso di rene unico con sopra carico di lavoro entrano in funzione fino al 90 % dei glomeruli;

3) Provocando una diminuzione della pressione sanguigna il numero dei glomeruli che appare funzionante, almeno in un primo tempo, è il doppio circa del normale.

Questo reperto si potrebbe forse attribuire a fatti di vaso-paralisi.

4) Oltre ad una intermittenza individuale dei singoli glomeruli, esiste probabilmente anche una intermittenza funzionale di gruppi di glomeruli.

BIBLIOGRAFIA

Bayliss. Principles of Gen. Phys., 1915, p. 387.

Bieter. Am. Journ. of Phys., vol. LXVIII, n. 2, 1924.

Elliot. Journ. Physiol., 1913, XLVI.

Ghiron. Pflüger's Arch. f. Ges. Physiol., 1913.

Gotch. Journ. Physiol., 1902, XXVIII

Hill. Brit. Med. Journ., 1921, I, 526.

Khanolkar. The Journ. of Path. and Bact., XXV, 1922.

Krogh. Journ. Physiol., 1919-20, LIII, 418.

Richards. Am. Journ. of Med. Sciences, 1922, CLXIII, 1.

Id. The Journ. of Urol., n. 3, 1925.

Id. Am. Journ. of Med. Sciences, 1 dic. 1925.

Suzuki. *Zur Morphologie der Nierensekretion.* Jena, 1912

IV.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal Prof. VITTORIO ASCOLI

Importanza della determinazione delle sostanze aromatiche del sangue nelle malattie renali.

(Reazione Xantoproteica)

per il dott. FRANCESCO TONIETTI, aiuto vol.

A nessuna delle numerose sostanze finora studiate nell'insufficienza renale (urea, aminoacidi, acido urico, indacano, creatina, creatinina, ecc.) si possono con sicurezza attribuire i gravi fenomeni clinici della uremia vera.

Solo da pochi anni la scuola di Volhard (Becher, Koch, Litzner, Doenecke) ha preso in particolare considerazione nel determinismo della tossicosi uremica, seguendo una serie di ricerche completamente nuova, un gruppo di sostanze della serie aromatica che, come l'indacano, derivano in massima parte dalla putrefazione intestinale. Si ammette che dette sostanze si formino per scissioni prodotte dai batteri della flora intestinale degli aminoacidi contenenti il gruppo aromatico (tirosina, fenilamina, triptofano). Queste sostanze molto tossiche, passando attraverso il fegato subiscono processi d'ossidazione di coniugazione che le rendono meno tossiche e così disintossicate vengono eliminate rapidamente con le urine.

In condizioni normali queste sostanze si trovano nel sangue in piccolissime proporzioni, mentre nell'insufficienza renale vera vi si accumulano in forte quantità.

Becker, con speciali metodi di tecnica ha determinato quantitativamente e separatamente le singole sostanze aromatiche nel sangue e nei varii tessuti ed ha inoltre introdotta una reazione (reazione Xantoproteica) capace di farle valutare approssimativamente e globalmente nel sangue.

Le sostanze che danno nel siero del sangue questa reazione ricercate separatamente sono risultate molto numerose.

Becker stesso le divide in due gruppi:

1) Le eteroinsolubili costituite dagli aminoacidi (tirosina, fenilammina, triptofano) che contengono il gruppo aromatico e da prodotti di scissioni albuminoidea più elevata che contengono questi aminoacidi.

2) Le etero-solubili, dopo idrolisi, costituite dalle sostanze aromatiche e che comprendono principalmente fenoli paracresoli, indolo, difenoli (pirocatechina, idrochinone), ossiacidi aromatici (acido paraossifenilacetico, acidoparaossifenilpropionico). Sono questi composti aromatici etero-solubili che determinano in massima parte la positività della reazione accumulandosi nel sangue nell'uremia vera. Principalmente i fenoli e i paracresoli, che si rinvengono in condizioni normali in traccie esigue, dimostrano un notevole innalzamento.

Negli stadii avanzati dell'uremia fenoli e paracresoli si possono dimo-

strare anche *liberi,* non coniugati all'acido solforico o glicuronico come normalmente si rinvengono nel sangue.

La presenza di questi *fenoli* e *cresoli liberi* confermata da Cipriani e Ferrero, apportando notevoli modificazioni agli speciali metodi usati da Becker, sarebbe dovuta alla profonda deficienza dei poteri di svelenamento di queste sostanze nell'organismo, funzione a cui, come è noto, è proposto il fegato.

I fenoli sono sostanze molto velenose capaci di determinare manifestazioni tossiche che in parte ricordano l'uremia vera, come si osserva nell'avvelenamento cronico da fenolo che si verifica nell'industria (Becker).

L'accumularsi di questi prodotti tossici nell'organismo sia per insufficiente eliminazione renale, sia per aumentata produzione da insufficienza epatica assumerebbe una particolare importanza nel manifestarsi dei gravi sintomi della tossicosi uremica.

Secondo Becker esisterebbe perfetto accordo tra la ritenzione dei fenoli nel sangue e il comparire dei sintomi dell'uremia vera, parallelismo che nessuna delle numerose sostanze finora studiate nell'insufficienza renale ha mai dimostrato.

Oltre che nel sangue tutti questi gruppi aromatici si accumulano anche negli essudati e nei tessuti, ma non si verifica mai il fatto di un accumulo isolato nei tessuti quando il sangue ne è ancora libero.

Nel liquido cefalo-rachidiano non si rinvengono tali sostanze anche quando risultano accumulate in grande quantità nel sangue. Solo negli ultimi stadi dell'uremia vera può comparire una leggera reazione xantoproteica anche nel liquor e può rilevarsi anche in esso la presenza di fenoli liberi (Cipriani e Ferrero).

Ciò ci fa ammettere che nell'ultima fase dell'uremia accanto alla deficienza del potere svelenante dell'organismo si verifichi, secondo quanto Becker sostiene, un'invasione di sostanze tossiche nel sistema nervoso centrale.

Tutte queste ricerche a cui hanno portato notevole contributo anche autori italiani (Volterra, Cipriani e Ferrero, Ajazzi-Mancini) hanno un particolare interesse perchè dimostrano l'importanza clinica che può avere la determinazione delle sostanze aromatiche nel sangue nelle malattie renali e perchè aprono nuove vie allo studio della patogenesi dell'uremia.

***

Non crediamo privo d'interesse riferire sui risultati ottenuti eseguendo la reazione xantoproteica in un numero notevole di malati di affezioni renali, che furono ricoverati nella Clinica Medica. In ciascun paziente fu sistematicamente eseguita oltre la R. X., l'indocanemia, l'azotemia e le altre prove più importanti della funzionalità renale.

Tecnica. — La R. X. si può eseguire sul sangue *in toto,* sul plasma, sul siero, ottenendo identici risultati. Noi abbiamo fatta la ricerca sul siero.

Si dealbuminizza il siero aggiungendo una soluzione di acido tricloracetico (20 %) nelle proporzioni di 1 a 1. A cmc. 2 del filtrato dealbuminizzato raccolto in una provetta si aggiunge 1/2 cmc. di acido nitrico concentrato. Si agita e si fa bollire senza sussulto portando sulla fiamma per 30''. Dopo raf-

freddamento si aggiunge cmc. 1.50 di soluzione di idrato sodico al 33 %. Compare immediatamente la colorazione gialla. Si riporta al volume di cmc. 4 con acqua distillata e dopo 10' si colorimetra. Come soluzione di confronto si usa una soluzione al 0,03874 % di bicromato potassico.

L'azotemia fu eseguita col metodo di Ambard.

L'indacanemia fu eseguita col metodo di Jolles.

Abbiamo da prima stabilito in soggetti normali il valore della reazione xantoproteica ed abbiamo confermato che il tasso oscilla, come Becher ammette, entro limiti di 12-30.

Siamo passati, quindi, a studiare il comportamento della R. X. in numerosi malati di glomerulo-nefrite acuta. La reazione ci ha dato costantemente in tutti i casi valori normali, oscillando tra il minimo di 15 e il massimo di 32.

In questi pazienti anche i valori dell'indacano e dell'azoto residuo sono stati normali (Vedi tab. I).

Anche nel caso di uremia eclamptica, manifestatasi nel corso di nefrite acuta, con ritenzione azotata elevata, la R. X. è stata negativa (Vedi tab. I - caso n. 11). È questo un fatto del massimo interesse su cui anche Becher ha richiamato l'attenzione, che cioè nel corso di una nefrite acuta anche quando compaiono i fenomeni convulsivi di tipo eclamptico la permeabilità del rene verso i gruppi aromatici si mantiene buona.

Risultati pure negativi abbiamo ottenuto nei malati di tubercolosi renale, nei due casi di nefrosi luetica e nei due casi di nefrosi gravidica (Vedi tab. I).

Nei casi di nefrite cronica diffusa in vario stadio nei quali erano assenti i sintomi della tossicosi uremica, per quanto nel siero di sangue non si osservasse una vera ritenzione di sostanze aromatiche, la reazione xantoproteica mostrava una certa tendenza a salire verso i valori un poco superiori alla norma (Vedi tab. II). Così nel paziente affetto da glumerulo-nefrite cronica con impronta nefrotica, si è ottenuto un valore di poco superiore alla norma (52), pur mancando i sintomi gravi della vera uremia (Vedi caso n. 4 tab. II).

Fenomeno, che associato alla aumentata ritenzione di urea nel sangue, ci sta ad attestare che lo stato di compenso renale è rotto e che ci si avvia verso il periodo d'insufficienza renale grave. Nei casi di ipertonia benigna la R. X. ci ha dato valori normali.

Ben diverso è stato il comportamento della reazione xantoproteica in quei malati affetti da gravi sintomi di insufficienza renale vera con i sintomi più o meno accentuati di uremia.

In tutti questi infermi la reazione xantoproteica ci ha dato valori molto alti (Vedi tab. III), che ci attestano la notevole ritenzione di sostanze aromatiche nel sangue.

I valori più elevati (140-160) li abbiamo avuti in due infermi che furono ricoverati in stato di coma uremico gravissimo (Vedi tab. III - casi 2-6).

Ma anche negli altri casi di nefrosclerosi primaria e secondaria, che presentavano la grave sintomatologia della tossicosi uremica, la ritenzione di sostanze aromatiche è stata sempre elevata.

TABELLA I.

Casi		Diagnosi	R. X.	Indacanemia (‰)	Azotemia (‰)
1	U. 18 anni	Glomerulo-nefrite acuta	35	0.35	0.42
2	U. 35 »	Id., id.	16	0.85	0.35
3	D. 23 »	Id., id.	27	0.25	0.55
4	D. 45 »	Id., id.	25	0.25	0.35
5	D. 45 »	Id., id.	15	0.35	0.72
6	D. 18 »	Id., id.	32	0.85	0.55
7	D. 35 »	Id., id.	20	0.80	0.55
8	U. 41 »	Id., id.	35	0.35	0.55
9	U. 30 »	Nefrosi luetica	22	0.25	0.35
10	D. 23 »	Nefrosi gravidica	21	0.35	0.40
11	D. 18 »	Glomerulo-nefrite acuta con uremia eclamptica	22	0.25	1.37
12	U. 40 »	Tubercolosi renale	30	0.80	0.55
13	U. 50 »	Id., id.	32	0.25	0.60
14	D. 45 »	Id., id.	27	0.85	0.35
15	U. 27 »	Id., id.	35	0.35	0.40
16	U. 32 »	Id., id.	20	0.80	0.30

TABELLA II.

Casi		Diagnosi	R. X.	Indacanemia (‰)	Azotemia (‰)
1	U. 54 anni	**Ipertonia benigna**	40	0.35	0.55
2	U. 71 »	Id., id.	23	0.35	0.55
3	U. 66 »	Id., id.	35	0.80	0.70
4	U. 52 »	Glomerulo-nefrite cronica con impronta nefrotica	52	0.35	0.60
5	U. 72 »	Cancro della prostata con anuria completa	70	3.20	1.07
—	—	Esame dello stesso paziente ripetuto prima della morte	100	3.20	0.70
6	D. 30 »	**Nefrite da sublimato corrosivo**	60	1.00	1.73
—	—	Esame ripetuto in condizioni aggravate	100	3.70	2.43
	—	Id., id.	130	6.00	7.00

Degno di nota è il fatto che con esami ripetuti nello stesso paziente abbiamo chiaramente constatato come l'accentuarsi della reazione xantoproteica progredisse parallelamente all'aggravarsi della sintomatologia e all'inverso con lo svanire dei sintomi da intossicazione uremica e con il migliorare dello stato generale, la reazione xantoproteica discendesse talora fino a valori pressocchè normali (Vedi tab. III - caso 5-9-13).

Nei casi riferiti abbiamo constatato come esista un evidente accordo tra ritenzione di sostanze aromatiche nel sangue ed insorgenza di quella forma di uremia che va sotto il nome di uremia vera e che si controdistingue per il lento e progressivo decorso e per il predominio assoluto di gravi sintomi tossici nervosi a tipo depressivo.

Invece nella uremia eclamptica, come noi abbiamo osservato nel caso sovracitato, la permeabilità renale per le sostanze aromatiche si manteneva buona. Se questo fenomeno è una riprova, secondo Becker, della sostanziale diversità di queste due forme di uremia, si comprende come la dimostrazione di un accumulo di queste sostanze aromatiche nel sangue abbia un grande valore diagnostico in quanto ci permetta differenziare, con una reazione chimica di tecnica molto semplice, queste due forme di uremia.

Becker ammette anche che nella anuria completa di qualunque natura essa sia si ha un accumulo nel sangue di composti aromatici in parte per insufficiente eliminazione del rene, in parte, forse, per aumentata produzione.

In un caso, difatti, di nefrite da avvelenamento da sublimato corrosivo, con anuria completa (Vedi tab. III - caso n. 7) la reazione xantoproteica è stata positiva e l'aggravarsi del quadro sintomatico ha progredito in perfetto accordo con l'intensificarsi della reazione xantoproteica.

Su questo fatto ha anche recentemente richiamato l'attenzione Ajazzi-Mancini, il quale reputa che la reazione di Becker mostri in questi casi un maggiore accordo con la sintomatologia clinica e sia di maggiore valore della stessa azotemia.

Anche in un altro caso di anuria completa da cancro della prostata (Vedi tab. III - caso 5) la reazione ci ha dato valori elevati.

Passiamo ora a studiare il rapporto che esiste tra ritenzione di sostanze aromatiche nel sangue, indacanemia e azotemia.

Si può subito affermare come esista un certo accordo tra indacanemia e reazione xantoproteica.

In nessuno dei nostri pazienti affetti da glomerulo-nefrite acuta, il tasso di indacano ha superato i valori normali; però è noto come Rosemberg abbia visto iperindacanemia nel corso di glomerulo nefrite acuta quando per lungo tempo persisteva una azotemia di una certa intensità.

In tutti i pazienti, da noi studiati, affetti da nefrosclerosi genuina o secondaria con i sintomi più o meno gravi di tossicosi uremica il tasso di indacano è stato notevolmente più elevato (Vedi tab. III) che di norma.

Ma mentre in alcuni casi di coma uremico l'iperindacanemia ha raggiunto valori altissimi (42 ‰-21 ‰) (Vedi casi 1-9 - tab. III), in altri infermi con sintomatologia egualmente grave, i valori dell'indacanemia sono stati molto più bassi.

TABELLA III.

Casi		Diagnosi	R. X.	Indacanemia (‰)	Azotemia (‰)
1	D. 35 anni	Nefrosclerosi primaria maligna con uremia. (Reperto anatomico)	99	21.00	4.06
2	D. 60 »	Coma uremico	140	20.00	4.33
3	D. 45 »	Nefrosclerosi second. con uremia cronica (Reperto anatomico)	94	3.60	0.64
4	U. 75 »	Coma uremico	98	6.40	4.60
5	U. 40 »	Glomerulo-nefrite diffusa dal 2° al 3° stadio. Sintomi uremici.	80	2.00	1.79
	» » »	Esame ripetuto in condizioni migl.	35	0.85	0.65
6	D. 67 »	Nefrosclerosi second. con uremia cronica	90	6.40	3.00
	» » »	Esame ripetuto poco prima della morte	160	21.00	0.55
7	U. 65 »	Coma uremico	99	13.90	1.69
8	D. 70 »	Nefrosclerosi primaria uremia cronica	80	6.40	1.02
	» » »	Esame ripetuto poco prima della morte	100	42.00	0.70
9	D. 23 »	Glomerulo-nefrite cronica in 3° stadio con sintomi uremici	85	3.60	1.72
	» » »	Esame ripetuto in condizioni migliorate	25	0.85	0.41
10	U. 60 »	Nefrosclerosi second. Emiplegia. Uremia cronica	75	6.40	1.43
11	U. 79 »	Nefrosclerosi second. Uremia cronica	80	3.60	0.41
12	U. 49 »	Glomerulo-nefrite cronica in 3° stadio con sintomi uremici	83	3.20	1.53
	» » »	Esame ripetuto durante lo stato comatoso.	98	6.40	1.30
13	U. 40 »	Glomerulo-nefrite cronica in 3° stadio con sintomi uremici	80	3.20	2.36
	U. 40 »	Esame ripetuto in condizioni migliorate	20	0.85	0.41

È noto come col subentrare dello stato comatoso il tasso dell'indacano possa tornare a valori normali. Fenomeno che si attribuisce allo esaurirsi del potere svelenante dell'organismo in quanto l'indacano è considerato già come un prodotto relativamente svelenato. La ritenzione di sostanze aromatiche invece va sempre progressivamente accentuandosi coll'aggravarsi della sintomatologia.

Se esiste quindi una concordanza tra indacanemia e reazione xantoproteica, quest'ultima ha indiscutibilmente dimostrato un più corrispondente accordo con i sintomi clinici della sindrome uremica.

Dato il meccanismo genetico della reazione di Becker è naturale che la corrispondenza tra ritenzione di scorie azotate e ritenzione di sostanze aromatiche sia meno evidente di quello che non si sia verificato per l'indacano.

Infatti in qualche caso di glomerulo-nefrite acuta e specialmente di nefrosclerosi abbiamo accertati degli aumenti sia pure non molto accentuati di urea nel sangue, mentre la reazione xantoproteica è sempre stata negativa.

Un chiaro aumento lo abbiamo avuto nel caso di glomerulonefrite acuta con manifestazioni eclamptiche mentre la reazione xantoproteica è sempre stata negativa.

In due infermi (Vedi tab. III - casi 6-9), in preda a coma uremico, nei quali nelle precedenti determinazioni avevamo osservato valori elevati di urea nel sangue (3 ‰-1.43 ‰), in determinazioni eseguite nel periodo più grave della tossicosi il tasso di urea è ritornato ad un valore pressochè normale (0,55-0,70).

Questo ritorno dell'urea nel sangue ad un valore normale si può osservare nella fase finale dell'uremia vera e, come moderne ricerche hanno dimostrato, si associa all'aumento della frazione azotata, che spetta ai prodotti di scissione più elevati della molecola proteica.

È in questa seconda fase dell'uremia vera con autolisi tossica delle albumine, che la reazione xantoproteica ci ha dato invece i valori più elevati.

Con lo studio della ritenzione delle sostanze aromatiche ci mettiamo, quandi, in grado di potere meglio seguire di quello che non si possa fare con l'azotemia e con l'indacanemia il decorso dell'uremia vera e nella sua prima fase di ritenzione nella quale la R. X. dimostra valori elevati, e nel secondo periodo della tossicosi uremica, nel quale la reazione raggiunge la più forte intensità.

Abbiamo poi studiato il comportamento della R. X. in numerose altre malattie.

È noto come da Becher e da altri autori sia stato messo in evidenza il fatto che un accumulo di sostanze aromatiche nel sangue si può avere anche in altre malattie come nella atrofia acuta del fegato, nell'anemia perniciosa, nella cancrena polmonare, nelle malattie infettive, nelle epatopatie, nelle occlusioni intestinali, nelle gravi enteriti.

Si tratta di processi morbosi nei quali non è disturbata la permeabilità renale per queste sostanze, ma nei quali si ha una abnorme produzione di queste nell'organismo.

Tabella IV.

Casi		Diagnosi	R. X.	Indacanemia (‰)	Azotemia (‰)
1	U. 45 anni	**Polmonite franca**	25	0.35	0.55
2	U. 55 »	**Id., id.**	20	0.30	0.50
3	D. 35 »	**Id., id.**	20	0.35	0.40
4	D. 27 »	**Id., id.**	22	0.35	0.55
5	U. 65 »	**Id., id.**	23	0.25	0 45
6	U. 42 »	Bronco-polmonite	20	0.25	0.46
7	U. 23 »	Id., id.	15	0.35	0.72
8	D. 35 »	Id., id.	15	0.35	0.42
9	U. 60 »	Id., id.	32	0.85	0.45
10	D. 57 »	Id., id.	20	0.35	0.45
11	U. 23 »	Tubercolosi polmonare	16	0.80	0.35
12	D. 18 »	Id., id.	23	0.25	0.40
13	U. 35 »	Id., id.	35	0.30	0.45
14	U. 22 »	Pleurite essudativa bilaterale	23	0.20	0.50
15	D. 17 »	Anemia secondaria	27	0.35	0.40
16	D. 14 »	Id., id.	22	0.25	0.35
17	U. 45 anni	Insufficienza aortica	25	0.35	0.42
18	U. 53 »	Id., id.	20	0.80	0.55
19	D. 34 »	Id., id.	15	0.30	0.72
20	U. 60 »	Vizio cardiaco	25	0.30	0.55
21	U. 47 »	Id., id.	21	0.35	0.40
22	D. 24 »	Malaria	25	0.25	0.45
23	D. 41 »	Id.	20	0.25	0.55
24	U. 27 »	Id.	15	0.35	0.45
25	U. 26 »	Id.	32	0.85	0.55
26	U. 66 »	Cancro dello stomaco	35	0.35	0.45
27	D. 70 »	Id., id.	16	0.25	0.40
28	U. 40 »	Tumore maligno del fegato	45	0.35	0.50
29	U. 60 »	Id., id.	47	0.80	0.45
30	U. 72 »	Emiplegia da emorragia cerebrale	30	0.35	0.55
31	D. 62 »	Id., id.	27	0.25	0.40
32	D. 64 »	Coma diabetico	52	0.85	0.60
33	U. 70 »	Cancro della testa del pancreas	32	0.35	0.70

In questi casi si ha anche una eliminazione abnormemente elevata di questi prodotti per le urine.

Abbiamo perciò voluto studiare il comportamento della R. X. in un numero notevole di pazienti affetti da svariate malattie (cardiaci scompensati, malarici, epato-pazienti, tubercolosi, diabetici, ecc.) (Vedi tab. IV).

In tutti questi nostri casi, come risulta dalla tabella IV, la reazione ha oscillato entro limiti normali.

Hanno fatto eccezione due casi di neoplasma del fegato nei quali si è osservato un lieve aumento del valore della R. X. e un caso di coma diabetico gravissimo nel quale abbiamo osservato una maggiore intensità della R. X. (52). Ma per quanto elevato sia questo valore non ha raggiunto quel grado d'intensità che noi abbiamo osservato nei casi di coma uremico.

Non crediamo che queste reazioni *aspecifiche,* come afferma anche il Volterra, diminuiscano il valore clinico e pratico che noi riconosciamo alla R. X. nello studio delle malattie renali, sia per la esigua intensità della reazione sia per la natura stessa delle malattie che le determinano.

CONCLUSIONI.

I) La reazione xantoproteica è normale in tutte le nefropatie senza insufficienza renale.

II) Nella nefrosclerosi sia primitiva che secondaria la reazione xantoproteica dimostra ritenzione di sostanze aromatiche nel sangue quando compariscono i sintomi dell'insufficienza renale assoluta.

III) Nell'uremia vera e nella anuria, di qualunque natura essa sia, la reazione xantoproteica raggiunge i valori più elevati.

IV) Aumento notevole e persistente della R. X. è segno sicuro di malignità della nefropatia ed è elemento di prognostico infausto.

V) R. X., indacanemia, azotemia non vanno sempre parallele. La R. X. mostra un maggior accordo colla sintomatologia dell'insufficienza renale vera dell'indacanemia e dell'azotemia.

BIBLIOGRAFIA.

1) BECHER e LITZNER. Klin. Woch., 4, 1926.
2) BECHER. Münch. med. Woch., 46-48, 1924; 25, 1925.
3) ID. Deut. Arch. f. Klin. Med., vol. 145-148-152.
4) ID. Zentr. f. Inn. Med., vol. 37, 1925.
5) BECHER, DOENECKE e LITZNER. Zeit. f. Klin. Med., 1926, 104, 1/2.
6) BECHER, LITZNER e TAGLICH. Ibid., 104, 1/2.
7) BECHER, LITZNER e DOENECHE. Münch. Med. Woch., 47, 1925, 11, 1928.
8) BECHER. Med. Klin., n. 25, 1926.
9) BECHER e KOCH. Deut. Arch. f. Klin. Med., 148, 1/2, 1925.
10) BECHER e HERMANN. Deutch. Arch. f. Klin. Med., 152, 1/2, 1926.
11) CIPRIANI e FERRERO. Archivio per le Scienze Mediche, V, 1927.
12) ID. ID. Minerva Medica, 21, 1927.
13) VOLTERRA. Lo Sperimentale, fasc. IV, 1926; Rivista di Clinica Medica, 1927.
14) AJAZZI-MANCINI. Arch. per le docenze Mediche, II, 1927.
15) SCHERK G. Med. Klin., 4, 1927.

RIVISTE SINTETICHE.

Determinazione e misura dei processi di ossido-riduzione intracellulare. - Valore di r H

Dott. TULLIO DE SANCTIS MONALDI.

Lo studio del dinamismo cellulare, della somma dei fenomeni della vita elementare tenta ogni giorno più i biologi ed i fisiologi che si sforzano di scoprirne i più intimi meccanismi.

Gli antichi credevano che le diverse manifestazioni della vita dipendessero da una forza speciale che si opponesse alle forze cosmiche e tale idea dominò sino a Bichat che l'espresse nella formula definitiva « La vita è l'insieme delle funzioni che resistono alla morte ».

Oggi un'idea nuova illumina in modo completamente differente il problema poichè considera l'essere vivente sottoposto alle leggi cosmiche, non in antagonismo con esse.

Ogni manifestazione vitale si deve considerare come trasformazione dell'energia ambiente e la stessa « forza vitale » dei neo-vitalisti non è che una forma particolare dell'energia universale.

La scoperta dei fermenti e delle diastasi, strumenti del lavoro chimico della cellula e sovratutto quella delle ossidasi, come anche lo studio dei fenomeni di ossidazione in vitro, hanno mostrato che le combustioni che intervengono nel processo di nutrizione si compiono alla temperatura ordinaria, benchè tale fenomeno svolga dal punto di vista energetico altrettanto calore quanto la combustione pirogena.

Mentre nella ossidazione ordinaria tutta l'energia è dissipata sotto forma di calore, già nella contrazione muscolare il 25-30 % della energia di ossidazione non si trova allo stato di calore, ma come lavoro meccanico e nelle ossidazioni legate agli atti fondamentali della vita, ove non interviene più l'ossigeno libero molecolare, poichè si compiono in anaerobiosi, la quantità di calore prodotto è minima.

Bisogna quindi distinguere in biologia due tipi di ossidazioni:

1° quelle che avvengono in ambiente aerobico e che producono il calore animale;

2° quelle che avvengono in ambiente anaerobico, a spese dell'ossigeno combinato ad altri corpi e che non svolgono praticamente calore.

L'ambiente anaerobico è sprovvisto di ossigeno libero e l'ossidazione non si può produrre quindi che a spese dell'ossigeno combinato ad altre sostanze che si trovano nell'ambiente e che lo cedono facilmente. Ma questi composti ossigenati cedendo l'ossigeno a sostanze molto più ossidabili si riducono, sì chè in definitiva ogni ossidazione in ambiente anaerobico determina contemporaneamente una riduzione ed il processo chimico in realtà è una ossido-riduzione.

L'ossidazione in ambiente anaerobico è una nozione d'importanza capitale per la comprensione degli atti intimi della vita.

Il passaggio dell'energia chimica da un sistema ad un altro che costituisca essenzialmente una sintesi si fa sempre per un processo di ossido-riduzione.

R. Wurmser, confermando i fatti già stabiliti da A. Gautier sin dal 1886 e da Molliard, ha dimostrato che l'ossigeno libero non interviene nelle ossidazioni che compensano una elevazione di potenziale chimico e della coppia ossidazione-riduzione è appunto la riduzione quella che presiede alle sintesi.

Queste riduzioni provocano la sintesi dei prodotti a secrezione interna e dei materiali che costituiscono la materia vivente.

Se noi osserviamo una serie di cellule differenti, assisteremo a processi di ossido-riduzione diversi e dipendenti dal metabolismo proprio del tessuto a cui la cellula appartiene.

Hill e Meyerhoff da una parte sui muscoli, Rapkine e Wurmser per le cellule delle piante verdi, hanno iniziato uno studio chimico minuzioso ed approfondito per conoscere le sostanze che prendono parte a queste ossido-riduzioni e misurare l'affinità di detti corpi per l'O. Il problema grave e difficile a primo aspetto è stato in modo elegante risolto misurando l'affinità di dette sostanze per l'O, quando se ne sceglie come sorgente l'acqua: H^2O. Una quantità molto piccola d'acqua, non misurabile con i metodi chimici, ma solo con i metodi fisici, è dissociata in H e O in modo che il prodotto di questi due elementi sia sempre costante secondo la formula:

$$2\ H^2\ O = 2\ H^2 + O^2 \supset K = \frac{p\ (H^2)^2 \cdot pO^2}{p\ H^2\ O^2}$$

Si comprende facilmente che un corpo ossidabile prenderà secondo la sua affinità per l'O una quantità più o meno grande di esso dall'acqua, e che come contro-partita dovrà apparire una corrispondente pressione variabile di H nella soluzione.

La concentrazione del gas H che si stabilisce in una soluzione acquosa può quindi servire come misura della forza ossido-riduttrice che vi si manifesta.

Questa concentrazione, trattandosi di un gas, è una pressione gassosa e si può quindi esprimere in atmosfere.

Raramente i fenomeni di ossido-riduzione raggiungono una pressione superiore ad 1 atmosfera, se si eccettuano quelli provocati da batteri della fermentazione e della putrefazione, quando cioè noi vediamo svolgersi bolle di gas più o meno abbondanti nei terreni di cultura.

Dato che il valore di K nella formula precedente è noto

$$K = 10^{-22} \qquad p\ H^2 \leqq 10^{-22}$$

Cioè la pressione d'H sarà più frequentemente dell'ordine di

$$\frac{1}{10^{-20}} \text{ di atmosfera.}$$

Per analogia con il pH di una soluzione, Clark ha chiamato rH il logaritmo negativo di questa pressione di H

$$rH = \log \frac{1}{pH^2} \text{ che per l' } H^2\ O \text{ è } \leqq 22$$

Un ambiente anaerobico ove esisterà una pressione di H di 10^{-22} di atmosfera avrà un rH = 20, e un altro ove si misurerà una pressione di 10^{-15} un rH = 15.

Più l'affinità per l'O sarà grande più l'rH dell'ambiente sarà piccolo, sì che di due cellule, nelle quali i processi di ossido-riduzione si esprimano con degli rH differenti, quella che ha l'rH più piccolo avrà una tendenza più grande alla ossidazione e sarà riduttrice rispetto a quella ad rH più grande.

Clark è riuscito a creare una scala di sostanze coloranti che ridotte divengono incolori e disposte in modo che ognuna è ossidante rispetto a quella ad rH più elevato.

Gli rH dei varii ambienti e delle varie cellule si possono quindi misurare servendosi di queste sostanze coloranti che si decolorano o restano colorate a secondo che nel terreno o nella cellula regni un rH superiore, uguale od inferiore a quello proprio della sostanza colorante adoperata.

L'rH caratteristico di una cellula o di un tessuto sarà quello del colorante ad rH più piccolo della scala di Clark ed ancora ridotto.

Ecco la scala stabilita da Clark:

Colori	rH
o - clorofenol-indofenolo	22-23
2-5 dibromofenol-indofenolo	21-22
o - cresol-indofenolo	19-20
o - cresol 2-6 di cloro-indofenolo	19
1 - naftolo - 2 acido indofenolsulfonico	17-18
tionina	17
bleu di metilene	15
tetrasulfonato d'indaco	13-14
trisulfonato d'indaco	10-11
disulfonato d'indaco	9
monosulfonato d'indaco	8
fenosafranina	7
verde giano	6
rosso neutro	3

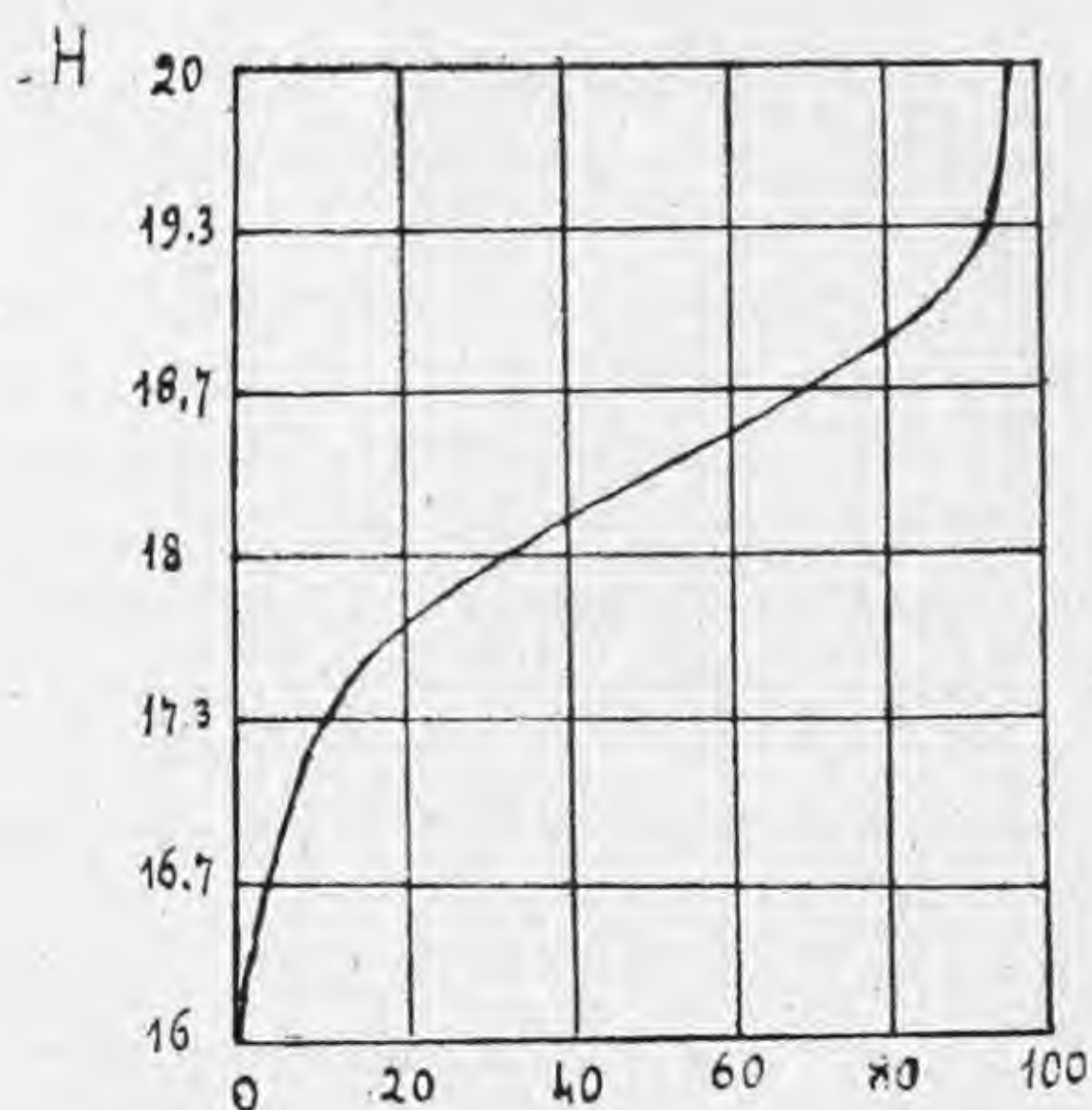



FIG. 1. — Percentuale di colorante ossidato (Wolff).

La curva della figura 1 mostra le variazioni del rH rispetto al per cento della riduzione di una sostanza colorante ed in essa si può osservare come, di fronte a forti variazioni delle percentuali di riduzione, piccole siano le modificazioni dell'rH.

Questo dipende dal fatto che la cellula possiede dei sistemi di equilibrio ossido-riduttore che ne mantengono costante l'rH, come è stato dimostrato per la cistina e il glutatione in equilibrio con i loro composti ridotti. Le sostanze che nelle cellule, nel sangue e nelle soluzioni impediscono le variazioni della concentrazione ionica sono state chiamate sostanze tampone; per analogia e per quanto sopra si è accennato si deve ammettere che le cellule posseggano anche delle sostanze tampone dell'rH.

Quali saranno allora le sostanze tampone dei processi ossido-riduttori?

Degli acidi o delle basi la cui parte ionizzata sola sarà capace di partecipare a questo equilibrio. Il pH della cellula esercita quindi un'azione sul rH come per il caso del bleu di metilene lo mostra la curva N. 2.

Sulla base di queste conoscenze e dopo il lavoro magistrale di Clark, una schiera di ricercatori ha determinato l'rH nelle cellule viventi e nei tessuti: mentre gli uni si rivolgevano verso le cellule animali, altri studiavano quelle del regno vegetale. Subito una differenza evidente veniva rilevata tra le due specie di cellule. Le cellule vegetali hanno un potenziale di riduzione notevolmente più elevato di quello delle cellule animali sin qui studiate, fatto questo in rapporto con lo sviluppo di O di cui sono capaci le cellule verdi quando sono esposte alla luce. Ma se dal punto di vista della biologia il problema ha un uguale interesse per qual si sia la specie alla quale le cellule appartengono, per la medicina è certamente più importante lo studio dei processi di ossido-riduzione delle cellule animali ed in particolare dei tessuti umani.

J. e D. Needham hanno applicato a queste ricerche il metodo delle micro-iniezioni ideato da Chambers, studiando nel laboratorio di biologia marittima di Roscoff (Finistère) le uova di Paracentrotus Lividus, di Asterias Glacialis, di Ascidia Mentula, di Sabellaria Alveolata.

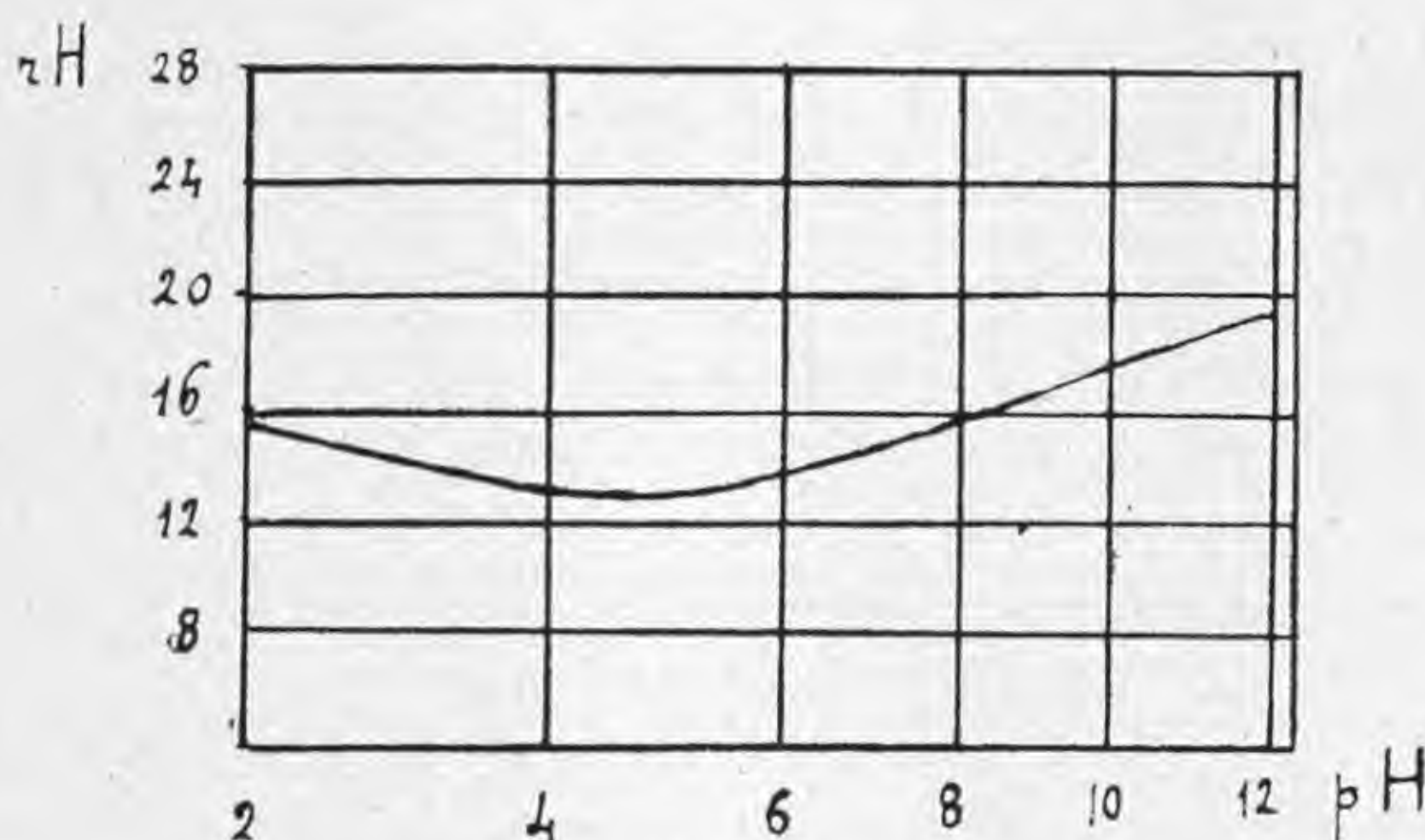



FIG. 2.

Essi hanno iniettato all'interno delle cellule i colori di Clark e a seconda che vi era o no decolorazione hanno determinato l'rH caratteristico di ognuna. Ma questi autori sono andati oltre ed hanno studiato se la fecondazione delle uova determinasse delle modificazioni nei processi di ossido-riduzione come si sarebbe potuto supporre. Orbene i loro risultati mostrano che il cambiamento nei fattori che producono l'aumento del consumo di ossigeno nella cellula dopo la fecondazione è quantitativo più che qualitativo: cioè il potere assoluto di ossido-riduzione della cellula non si altera.

Non si bruciano composti nuovi e più difficilmente combustibili, ma i composti che si bruciavano prima della fecondazione si bruciano ancora dopo questo evento, solo in maggior quantità. Fatto dovuto forse a modificazioni della permeabilità di fasi intracellulari.

Il Rapkine ed il Wurmser hanno spinto oltre la finezza delle loro ricerche per studiare le modificazioni di equilibrio o le brusche variazioni dell'rH che si possono produrre nelle cellule in presenza di sostanze nuove, o per aumento della concentrazione di sostanze già esistenti. Gli autori hanno iniettato nelle singole cellule insieme all'indicatore dell'rH ed al suo tampone tutta una serie di sostanze come glucosio, succinato di sodio, piruvato di sodio. In tutte le osservazioni l'rH ha conservato il suo valore normale. Questo metodo mostra direttamente che i corpi studiati non entrano nell'equilibrio d'ossido-riduzione che regna nelle cellule e può servire non solo per la ricerca della natura chimica dei costituenti di detto equilibrio, ma anche per studiare le condizioni che regolano le reazioni cellulari.

Aubel, Aubertin, Mauriac seguendo le orme di Voegtlin, Johnson e Deyer hanno studiato il valore del potenziale di ossido-riduzione delle cellule di mammiferi. Essi hanno sperimentato su cellule di rene, di fegato, di muscoli, viventi in ambiente di rigorosa anaerobiosi e di sicura asepsi a 37° e appartenenti a cavie, conigli, cani adulti di ambo i sessi. Come colori si sono serviti del bleu di metilene, del verde giano, del rosso neutro, non possedendo gli altri colori della scala.

Tutte queste cellule hanno in anaerobiosi un rH compreso tra 11 e 12, notevolmente differente da quello delle cellule verdi che è di 22.

Ma l'analisi dei singoli fenomeni intracellulari è stata spinta oltre e Joyet e Lavergne hanno potuto stabilire che nelle cellule le zone più ricche in glutatione sono la sede del più intenso metabolismo e che il glutatione ha una parte importante nei processi di ossido-riduzione intracellulare e quindi nella determinazione del valore dell'rH.

Besançon e Wolff hanno infine studiato il potere ossido-riduttore del rene durante la diuresi servendosi della prova dell'eliminazione provocata di coloranti ad rH variabile.

Essi hanno osservato che il rene quando lavora con un pH inferiore a 6,6 elimina il bleu di metilene in gran parte colorato, con un pH superiore tutto il bleu è eliminato come cromogeno. Come si può osservare sulla figura 2 ad un pH = 6,6 corrisponde un rH per il bleu di metilene di 15. Il rene durante la diuresi è quindi la sede di importanti reazioni chimiche che avvengono in anaerobiosi ad rH = 15.

La fisico-chimica con i lavori del Clark estende i propri domini fornendoci degli elementi nuovi per comprendere i fenomeni vitali legati ai processi di ossidazione ed illuminandoci i più intimi fenomeni cellulari, ci incita a proseguire il paziente lavoro di ricerca.

Parigi, ottobre 1928.

BIBLIOGRAFIA.

CLARK. Publ. Health Reports, t. XXXVIII, pag. 666, 1670, 1923; t. XXXIX, pag. 804, 1924; t. XL, pag. 649, 1132, 1925.

J. NEEDHAM, D. M.-NEEDHAM. C. R. Soc. Biol., 18, VII, 1925; Journal of Physiology, t. LIX, 1925; Proceedings of the Royal Society, 1925 B.

WURMSER. C. R. Soc. Biol., 12, XII, 1925.

RAPKINE e WURMSER. Ibid., t. XCIV, pag. 989, 1926; t. XCIV, pag. 1347, 1926; t. XV, pag. 604,1926.

WURMSER. Ibid., t. XCV, pag. 1237, 1926.

JOYET, LAVERGNE. Ibid., t. XCVII, pag. 140, 1927.

WOLFF. La Presse Médicale, n. 77 , 1928.

AUBEL, AUBERTIN, MAURIAC. C. R. Soc. Biol., t. XCVIII, pag. 589, 1928.

BESANÇON e WOLFF. Ibid., t. XCVIII, pag. 756, 1928; 758, 1928.

Roma, 1929 - Stab. Tip.-Lit. Armani di M. Courrier. V. ASCOLI, dir. e resp.

Anno XXXVI Roma, 1° Aprile 1929 Num. 4

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

R. ISTITUTO DI RADIOLOGIA MEDICA
Direttore: Prof. A. BUSI

La radioterapia dell'encefalite epidemica nel suo stadio acuto.

DOTT. UMBERTO NUVOLI, aiuto.

Dopo cinque anni di attesa, pubblico questo lavoro che riporta i risultati da me ottenuti nella radioterapia dell'encefalite epidemica durante il suo stadio acuto.

Ho atteso tanto perchè solo dopo lungo tempo poteva valutarsi il metodo in rapporto ai postumi.

L'inizio risale al maggio 1923, come risulta da una nota preventiva che io feci in quell'epoca all'Associazione Romana tra i cultori di elettrologia e radiologia medica.

Tale tentativo mi fu possibile per cortese concessione del prof. Mingazzini e del compianto prof. Ghilarducci che mi autorizzarono a svolgere le mie ricerche nei loro Istituti. Io con animo grato li ringrazio. Un ringraziamento speciale devo poi al mio amico carissimo dott. Enderle, assistente della Clinica Neuropschiatrica, il quale eseguì tutti gli esami neurologici riportati e controllò i miei risultati.

Le ragioni che mi spinsero a questa nuova applicazione terapeutica si fondarono su acquisizioni ormai ben stabilite nel campo sia della neuropatologia che della radiologia.

Fu infatti il Raymond che per primo applicò la radioterapia su malattie del sistema nervoso ottenendo con esso un sensibile miglioramento in due casi di siringomielia.

Ad esso seguì subito in Italia il Ghilarducci il quale volle sperimentare questo sistema curativo fino dal 1909 trattando casi svariatissimi di affezioni nervose. Dalla sua lunga esperienza potè trarre le conclusioni seguenti che riporto con le parole stesse dell'illustre Maestro: « Appare dimostrata in modo evidente un'azione dei raggi X su alcune malattie organiche dei centri nervosi e riteniamo che questa cura debba essere tentata, *ma in periodi precoci della malattia, prima che questa abbia prodotto dei danni irreparabili nel sistema nervoso* ».

Nel 1921 il Bordier provò l'applicazione dei raggi X nella malattia di Heine-Medin traendone resultati incoraggianti.

Nel 1922, in un articolo apparso sul *Paris Medical* egli conferma in modo assoluto i buoni risultati già ottenuti, ed in Italia il Serena porta pure il suo contributo al metodo di Bordier in una comunicazione all'Associazione Romana tra i cultori di Radiologia ed Elettrologia, presentando una casistica personale.

Nell'Istituto di Elettroterapia e Radiologia della R. Università di Roma, allora diretto dal compianto prof. Ghilarducci, fu incaricato il dott. Turano di ripetere su larga scala il trattamento di Bordier e controllarne i resultati.

Egli, sotto la guida ed il controllo del prof. Ghilarducci stesso, riferisce in un articolo uscito ne *La Pediatria* (vol. 32, fasc. 18, 1924) su tredici casi da lui trattati e lungamente seguiti.

Egli ebbe resultati ottimi e, secondo lui, dovuti esclusivamente alla terapia Röntgen.

A questo proposito egli così si esprime:

« Ci si potrebbe obiettare: il miglioramento del piccolo paziente è effetti-
« vamente dovuto alla radioterapia, o non piuttosto allo svolgersi naturale
« dell'affezione dato che questa ha la tendenza di sempre migliorare per loca-
« lizzarsi infine ad un determinato gruppo muscolare ove permarrà per tutta
« la vita? A questa obiezione noi rispondiamo che, nello svolgersi naturale
« della malattia, mai si è osservato il ristabilirsi in pochi giorni della fun-
« zione dell'eccitabilità faradica e galvanica normale in quei nervi e muscoli
« che prima della terapia avevano presentato paralisi e reazione degenerativa.

« Questo fatto è a noi capitato dopo la radioterapia.

« È bensì vero che l'affezione tende a regredire, ma il miglioramento è
« lentissimo, si stabilisce dopo mesi ed anni, inoltre non riguarda quei mu-
« scoli che mostrano delle reazioni degenerative complete ».

Concludendo egli dice:

« I raggi X agiscono beneficamente nella malattia di Heine-Medin. Nes-
« sun altro metodo di cura può vantare successi pari a quelli ottenuti con l'ap-
« plicazione di essi.

« L'irradiazione del segmento midollare colpito va fatta dopo pochi giorni
« dall'insorgenza del male prima che siano prodotti danni irreparabili nella
« sostanza nervosa ».

I risultati ottenuti nella paralisi infantile sono per noi spiegabili con quanto è a nostra conoscenza circa l'azione biologica dei raggi X? Noi crediamo di sì.

Si sa infatti che i raggi X hanno una spiccata azione antiflogistica.

Essi agiscono sia sugli elementi infiltrativi di origine ematica che sugli elementi giovani di origine istiogena. Tali elementi sono assai radiosensibili e possono venire distrutti anche da dosi non grandi di radiazioni.

Se noi ci riportiamo alle alterazioni anatomo-patologiche della poliomielite, si comprende facilmente che i raggi X possano portare una spiccata azione benefica distruggendo gli infiltrati, ristabilendo buone condizioni di circolo, diminuendo rapidamente fino a farli scomparire i fatti di compressione sugli elementi nervosi prodotti dagli infiltrati stessi.

Ma vi è di più. Molti autori sperimentando sul virus rabico lo hanno trovato molto sensibile sia alle radiazioni X, che a quelle del radium. Esse opportunamente dosate e somministrate, riuscirebbero a sterilizzarlo.

Partendo da questi dati clinici e sperimentali abbiamo ritenuto logico l'applicare l'irradiazione nella cura dell'encefalite epidemica durante il suo periodo acuto.

Infatti, è ora invalsa la tendenza a porre il virus encefalitico, nella stessa famiglia di quello della poliomielite anteriore acuta e della rabbia a cui molto si avvicina come comportamento biologico. Inoltre il quadro istopatologico di queste tre malattie presenta dei caratteri di spiccata somiglianza tanto che si è indotti a pensare che il modo di reagire di essi, di fronte ad un determinato agente esterno quale i raggi X, debba essere presso a poco lo stesso. Infatti pur non volendo prendere in considerazione l'azione diretta sull'agente patogeno, l'elemento fondamentale dell'alterazione, è costituito dall'infiiltrazione in tutte e tre le affezioni, ed è naturale ammettere che essa non possa comportarsi differentemente di fronte ai raggi X. Crdiamo qui opportuno riportare qualche breve cenno sull'anatomia patologica dell'encefalite perchè il lettore possa ben valutare poi i resultati ottenuti.

Nei casi venuti ad autopsia solo il sistema nervoso centrale mostra alterazioni caratteristiche.

Negli altri organi troviamo ciò che siamo generalmente abituati a trovare nelle comuni tossi-infezioni. Non ci soffermeremo quindi che sulla alterazione dell'asse cerebrospinale.

I primi osservatori furono assai meravigliati di non trovare che scarse lesioni macroscopiche all'apertura della scatola cranica e del canale verte-

brale, e ciò in contrasto con le spiccate manifestazioni cliniche presentate in vita dai pazienti.

Infatti il reperto più costante è una modica iperemia delle meningi che solo in qualche caso diviene spiccata.

Tale iperemia può essere o no accompagnata da modico edema sotto-aracnoidale e da qualche soffusione emorragica.

Marchiafava e Bompiani hanno però osservato dei casi molto gravi in cui il reperto macroscopico era assolutamente negativo.

Al taglio del cervello si nota iperemia più o meno spiccata della sostanza grigia che può assumere tutti i gradi intermedi di tonalità tra il grigio roseo e il caratteristico colore ortensia. A carico della sostanza bianca si vedono numerosi punticini rossi costituiti o da piccole emorragie puntiformi (raro, Bignami) o da trombosi di piccoli vasi, od anche da piccoli vasi rimasti beanti e ripieni di sangue per la rigidità delle loro pareti dovuta a cause che vedremo in seguito.

Nulla di notevole si riscontra a carico dei ventricoli, la tela coroidea si trova invece per lo più fortemente iperemica. L'esame del midollo mostra lo stesso quadro macroscopico notato pel cervello.

Se scarse ed incostanti sono le alterazioni macroscopiche, assai importante, esteso e costante è invece il quadro istopatologico ora ben determinato per opera di pazienti e diligenti osservazioni praticate in tutto il mondo.

Tra i primissimi a tracciare le linee fondamentali di tale quadro fu Economo in Germania. In Italia importanti studi condussero Dionisi, Marchiafava, Bignami e Nazari, Schiboni e Bompiani, Guizzetti, Cesaris Demel. In Francia: Achard, Foix, Clerc. In America: Marie, Tretiakoff.

Istologicamente le lesioni fondamentali sono le seguenti:

1) infiltrazioni perivasali;

2) infiltrazioni parenchimatose indipendenti dai vasi, in piena sostanza nervosa;

3) fenomeni trombotici;

4) alterazioni degli elementi nervosi con fenomeni di neurofagia;

5) lesioni miningee.

In generale, le alterazioni presentano caratteri netti di flogosi. Iniziano con l'iperemia accompagnata da piccole emorragie, a cui segue l'essudazione sierosa e quindi l'infiltrazione corpuscolare.

1) *Infiltrazioni perivascolari.*

Costituiscono la lesione fondamentale, più diffusa e costante. Sono formati da accumuli di cellule che occupano l'avventizia e lo spazio linfatico perivasale. Tali cellule si dispongono a manicotto in uno o più strati concentrici ed a volte così regolarmente, da ricordare l'aspetto dei tubuli ghiandolari (Bignami e Nazari). Esse sono in gran parte degli elementi che rivestono i caratteri morfologici dei leucociti piccoli e medi, in minor quantità da elementi monocitoidi con grosso nucleo reniforme o a bisaccia, più raramente

rotondeggiante e con protoplasma basofilo piuttosto abbondante a cui Economo diede il nome di *poliblasti*. Tali elementi sono più visibili là dove l'infiltrato è più rado e meno stipato. Le plasmacellule sono presenti ma in assai scarso numero.

I polimorfonucleati mancano di regola. Possono però rinvenirsi in scarsissimo numero nei casi iperacuti venuti a morte in 5ª-6ª giornata. Quando si incontrano in maggior quantità e in epoche più avanzate, dobbiamo pensare alla concomitanza di infezioni associate.

Queste infiltrazioni a manicotto si riscontrano prevalentemente attorno alle piccole vene, mentre le arteriole ne sono per lo più immuni (Marchiafava e Bompiani). Esse possono accompagnare il vaso per lunghi tratti e conferiscono alla parete di questo una certa rigidità per cui esso rimane beante al taglio e ripieno di sangue, venendo a formare così la maggior parte di quei punticini rossi visibili sulla superficie di taglio dell'encefalo e del midollo spinale.

Non bisogna credere, da quanto abbiamo esposto, che le lesioni vasali si arrestino alla avventizia, assai spesso si riscontra l'endotelio rigonfio e distaccato tanto da restringere notevolmente il lume vasale e giungere fino alla sua chiusura.

2) *Fenomeni trombotici.*

Si formano allora, come bene ha messo in evidenza Bignami, dei piccoli infarti trombotici emorragici, con ingorgo e rottura dei capillari vicini, e quindi emorragia e necrosi del tessuto nervoso circostante.

Questi infarti sono frequenti e possono dominare, in alcuni casi, il quadro, mentre le emorragie vere e proprie sono assai rare ed assai piccole quando esistono.

Circa l'origine delle cellule costituenti i manicotti, perivasali, esiste ancora discussione se esse siano di provenienza ematogena o istiogena.

Secondo Dionisi, Jaffè, ecc., esse sarebbero di origine istiogena provenienti da elementi avventiziali indifferenziati, secondo Economo, Herzeimer, Lanna, ecc., in un primo tempo il processo sarebbe esclusivamente essudativo, solo in seguito agli elementi emigrati dal sangue si aggiungerebbero gli elementi provenienti dalla proliferazione autoctona di cellule avventiziali che prenderebbero poi il sopravvento.

3) *Infiltrazioni parenchimatose.*

Esse costituiscono per lo più dei piccoli noduli migliariformi, ma possono anche invadere ampie zone di sostanza nervosa. Sono fornite più frequentemente da elementi linfocitoidi a cui si aggiungono scarse plasmacellule e poliblasti di Economo. A tali elementi si frammischiano in maggiore o minor numero cellule proliferate della glia.

L'infiltrazione, più stipata al centro, va insensibilmente digradando nel parenchima; sono perciò senza limiti netti. Tali infiltrazioni sembrano indi-

pendenti dai vasi, però studi eseguiti da Siegmund su sezioni in serie, avrebbero dimostrato la loro dipendenza da un capillare.

Le infiltrazioni parenchimatose sono più frequenti nella sostanza grigia, ma possono trovarsi ovunque.

4) *Alterazioni parenchimatose.*

Abbiamo due forme di generazione parenchimatose: La prima è dovuta ai fenomeni trombotici e di alterata circolazione che non ha caratteri speciali e di essa non ci occupiamo. La seconda sembra propria al processo morboso ed in parte dovuta ai fatti tossi-infettivi, in parte ai fenomeni infiltrativi.

Le alterazioni cellulari sono di intensità assai variabile. Alcune riguardano il solo reticolo fibrillare endocellulare che può presentarsi variamente disorganizzato od anche scomparso.

Esse non sono dimostrabili che usando speciali metodi di colorazione (metodo Bielschowsky).

Altre sono più grossolane e visibili con i comuni metodi e vanno dalla tigrolisi all'accumulo di uno speciale pigmento ocraceo di origine non determinata. Da queste alterazioni di poco momento si passa per gradi a quelle più gravi che si iniziano con lo spostamento del nucleo verso la periferia e evolvono verso la picnosi e la scomparsa di questo per giungere fino alla necrosi cellulare.

Accanto a questi fenomeni cellulari ne sorgono altri da Economo detti di neuronofagia che si svolgono sia intorno agli elementi già necrotici, sia intorno a quelli ancora in buono stato di conservazione.

Le cellule nervose si presentano allora circondate da un numero più o meno grande di elementi per lo più piccoli.

Essi si trovano spesso in uno spazio chiaro che corrisponde verosimilmente ad uno spazio linfatico pericellulare enormemente dilatato. Ne risultano in tal guisa degli aspetti speciali da alcuni detti nidi pericellulari (Bompiani).

Il reperto della neuronofagia non è sempre costante e può variare di intensità da caso a caso (Jaffè). Da alcuni autori è stata descritta la degenerazione ialina acuta degli elementi cellulari.

È qui il caso di accennare alle numerose formazioni intra ed extra cellulari riscontrate dai vari autori (da Fano, Modena, Marie e Trètiakoff, Volpino e Desideri, ecc.) e su cui per lungo tempo si discusse circa la loro natura e importanza etiologica.

Essi sono dei corpiccioli rotondeggianti od ovalari di 5-7 μ i più piccoli, di 10-20 μ i più grandi, nettamente iodofili, si colorano bene coll'ematossilina, ferrica col Mann e col Giemsa.

Con quest'ultima colorazione si distingue in essi una parte centrale rossa ed una parte periferica intensamente azzurra.

Si riscontrano con maggiore frequenza nella sostanza grigia corticale e

nei nuclei della base, addossati o in vicinanza dei vasi sanguigni ma anche lontani da questi.

Secondo Gamna almeno per quelli extracellulari, sembra accertata la loro identità con i corpi amilacei, trovati frequentemente anche nell'encefalite epidemica, e che proverrebbero dalla disintegrazione del tessuto nervoso.

Insieme con le alterazioni cellulari si riscontra la degenerazione valleriana delle fibre nervose da esse provenienti.

La degenerazione delle fibre nervose nell'encefalite non sembra mai primitiva. Essa sarebbe sempre secondaria o alla necrosi cellulare o alla infiltrazione infiammatoria o alla sclerosi nevroglica ad essa conseguente.

5) *Lesioni meningee.*

A carico delle meningi si nota una intensa iperemia accompagnata a volte da emorragie più o meno estese per rottura dei vasi o più frequentemente per diapedesi. Sono anche frequenti focolai infiltrativi a manicotto specialmente intorno alle piccole vene, coi caratteri già descritti a carico dei vasi cerebrali.

L'edema è costante, frequenti sono pure noduli infiltrativi costituiti da cellule linfocitoidi e plasmacellule.

Il quadro istopatologico descritto per l'encefalo si ripete con gli stessi caratteri nel midollo spinale ove sono frequenti infiltrazioni infiammatorie a carico delle radici e specialmente delle posteriori.

A queste alterazioni vanno aggiunte quelle a carico dei nervi periferici (Marcora) e degli apparati muscolari ad essi connessi (Schiboni e Bompiani).

Nei casi cronici venuti a morte in un periodo di tempo variabile da 6 mesi a 3-4 anni noi troviamo lesioni recenti accanto agli esiti delle lesioni pregresse.

Le lesioni fresche non differiscono da quelle precedentemente descritte, e ci dimostrano come il processo sia lentamente ma continuamente progressivo e come il visus permanga nei centri nervosi ed evolva in essi per un periodo indeterminato di tempo. Gli esiti delle lesioni pregresse consistono invece in residui di infiltrati perivascolari e parenchimatosi, in accumuli di pigmento (emosiderina, lipocromi) dovuti al sangue sparso e degenerato nei piccoli infarti emorragici di cui abbiamo parlato nella sclerosi nevroglica consecutiva alla necrosi prodotta per gli infarti stessi e per neuronofagia. In mezzo a tali focolai più o meno estesi di sclerosi neuroglica, di aspetto reticolare e spugnoso è facile riscontrare dei grossi elementi a nucleo eccentrico ripiene di granuli di grasso.

Molto frequenti a riscontrarsi sono i corpuscoli amilacei di cui sopra abbiamo parlato.

Sempre più abbondante, quanto più il caso è antico, è il reperto di gruppi di fibre degenerate corrispondenti alle zone cellulari distrutte.

Topografia delle lesioni. Fisiologia patologica.

Dalle osservazioni istopatologiche risulta chiara la netta prevalenza delle lesioni nella sostanza grigia. Ma non tutta la sostanza grigia è ugualmente attaccata. La più risparmiata è senza dubbio quella del cervelletto (corteccia e nuclei centrali); secondo alcuni Autori anzi la partecipazione di questa parte dell'encefalo al processo, sarebbe del tutto eccezionale.

Subito dopo, per scarsità di lesioni, viene il mantello cerebrale in cui le alterazioni sono per lo più rare, per quanto in alcuni casi di eccezionale gravità la corteccia possa essere fortemente attaccata. Più gravemente lesi sono i nuclei della base ed in genere i maggiori danni si riscontrano nella sostanza grigia pericavitaria.

Di essa la parte più profondamente colpita è la sostanza grigia che circonda l'acquedotto di Silvio.

Tale tratto del cervello potrebbe chiamarsi l'epicentro dell'affezione da cui le alterazioni si diffondono attenuandosi verso l'alto (peduncoli cerebrali, gangli della base), e verso il basso (protuberanza e bulbo).

Tale è la preponderanza delle lesioni in questo tratto, che da alcuni Autori, come ad esempio Marchiafava, è stato proposto per la malattia il nome di mesoencefalite epidemica. Una delle parti più profondamente e costantemente lesa è il *locus niger* di Sommering.

***

Pur non volendo trarre nessun giudizio precipitato su di un argomento di tanta importanza e di tanto difficile apprezzamento, quale è il risultato di un trattamento in una malattia così grave e capricciosa, come l'encefalite epidemica, tuttavia data la costanza del comportamento post-terapeutico dei malati trattati e i buoni e costanti risultati ottenuti in parecchi casi, ci sentiamo autorizzati a rendere noti questi nostri tentativi, non fosse altro come invito ai colleghi a proseguire nella ricerca, onde con un adeguato numero di controlli, sia lecito stabilire in modo sicuro l'importanza reale del metodo che a noi è sembrato buono e grandemente incoraggiante.

Ci proponiamo quindi di esporre con la maggiore obiettività e serenità possibile il frutto delle nostre osservazioni, suffragando l'esposizione con i sunti delle cartelle cliniche dei pazienti trattati.

a) *Tecnica.*

L'irradiazione va fatta con apparecchi intensivi da terapia profonda usando raggi molto penetranti e filtrati.

La dose è assai alta. Abbiamo usato raggi molto penetranti a dose elevata non solo per aumentare la percentuale profonda di assorbimento, ma anche perchè le forti quantità di raggi filtrati sono quelle che meglio agiscono sugli elementi infiltrativi, sia ematici che istiogeni.

Nelle nostre applicazioni si è adoperata una scintilla equivalente di 40 cm., una intensità di 2 milliampère, filtro di mezzo millimetro di zinco più quattro millimetri di alluminio, distanza focale di 23 centimetri.

Data la sede anatomica delle lesioni, abbiamo tentato, per quanto ci è stato possibile, di far convergere l'irradiazione verso i gangli della base e il mesencefalo. Per ciò abbiamo praticato cinque campi frontali ed uno bulbare posteriore, di quattro per quattro centimetri ciascuno.

Su ogni campo abbiamo somministrato i 3/4 della dose eritema.

La convergenza dei raggi verso il mesencefalo, si è ottenuta con inclinazioni opportune del tubo per ogni campo. Il campo bulbare lo abbiamo praticato al livello dell'articolazione atlantoideo occipitale, inclinando un poco il tubo dall'indietro all'avanti.

b) *Comportamento clinico dopo l'irradiazione.*

Subito dopo il trattamento noi abbiamo osservato costantemente i fenomeni seguenti:

Il paziente accusa in genere un peggioramento dei sintomi subbiettivi. Cefalea intensa, a volte intensissima. Vomito quasi costante. Ansia più o meno accentuata. La temperatura si eleva sempre, a volte si eleva moltissimo e può giungere fino a 40 e più.

Tale stato può durare dai due ai cinque o sei giorni, ma non deve destare alcuna preoccupazione.

Il dolore di testa si combatte con compresse fredde e ghiaccio a permanenza.

Si possono anche usare degli analgesici, come piramidone ed aspirina che nello stesso tempo combattono anche l'elevata temperatura.

Contro il vomito, quando esso è ostinato, si provvederà con dieta idrica, compresse fredde o ghiaccio sull'addome, piccoli pezzi di ghiaccio per bocca. Questi fenomeni, come già abbiamo detto, sono transitori e vanno man mano attenuandosi fino a scomparire completamente. Essi in parte sono dovuti al *roentgenkater,* in parte sono dovuti ad altri fattori che in seguito prenderemo in esame.

In questa fenomenologia, quello che non manca mai è l'elevazione febbrile. Mentre gli altri sintomi sono incostanti, la costanza dell'ipertermia è tale che quando manca si può essere in dubbio sulla esattezza della diagnosi di encefalite epidemica. Infatti in un caso dubbio presentatosi con sintomi che potevano far pensare all'encefalite, sottoposto a radioterapia tale elevazione termica dopo l'irradiazione mancò. L'ulteriore decorso clinico tolse ogni incertezza sulla natura della malattia ed impose la diagnosi di tumore cerebrale.

Passata questa sindrome più o meno spiccata, il malato entra nella fase del miglioramento graduale e continuo. Sia subbiettivamente che obbiettivamente i sintomi vanno attenuandosi fino a scomparire nei casi più favorevoli, e alla distanza di circa un mese il malato può dirsi in convalescenza.

La puntura lombare eseguita dopo la radioterapia mostra, per lo più, i seguenti reperti.

La tensione del liquor in genere non si modifica, in qualche caso si è però trovato un aumento.

Viceversa aumenta quasi sempre la reazione meningea (aumento di albumine e globuline).

Anche questo reperto del liquor va attenuandosi in seguito per tornare alla norma in circa un mese.

Il malato entrato nel periodo di convalescenza non va abbandonato a sè stesso, anzi va attentamente seguìto.

Non è raro infatti il caso che dopo 25-60 giorni dall'irradiazione il paziente presenti una ricaduta (ricompaiono alcuni sintomi già scomparsi, si riaccende un po' la temperatura, ecc.).

In questa evenienza, che si è verificata in quasi tutti i casi da noi trattati, bisogna immediatamente intervenire con una nuova irradiazione. Non intervenendo subito ogni volta che si presenta una ricaduta, l'evoluzione verso il parkinsonismo è fatale, come è avvenuto in alcuni nostri casi.

Dopo la seconda irradiazione i fenomeni che si osservano sono sempre meno imponenti che dopo la prima. La temperatura si eleva meno o anche rimane normale. Lo stato generale è migliore.

La puntura lombare mostra però sempre una reazione meningea abbastanza intensa.

Dopo questa seconda irradiazione la scomparsa dei sintomi nuovamente sopravvenuti è quasi immediata tanto che si sarebbe invogliati ad applicare senz'altro la famosa frase: *post hoc, ergo propter hoc.*

c) *Quando si deve praticare l'irradiazione.*

Dai casi trattati ci risulta che essa sembra tanto più efficace quanto prima è praticata.

Le probabilità di completa *restitutio ad integrum* vanno notevolmente diminuendo quanto più estese e gravi sono le lesioni. D'altra parte la guarigione deve anche dipendere dalla qualità delle alterazioni anatomiche prodottesi. Infatti è intuitivo che la distruzione di sostanza nervosa non può essere riparata da alcuna terapia, e se le radiazioni possono agire sui fatti infiltrativi non possono certamente agire sui fatti trombotici. Là dove si è verificata una trombosi i raggi X rimarranno senza effetto. Se nella forma anatomica tali trombosi si saranno verificate in un numero rilevante, la radioterapia potrà agire solo in maniera parziale e perciò meno evidente e si spiegherà come alcuni sintomi possano permanere malgrado la radioterapia stessa.

Da quanto abbiamo detto, risulta evidente perchè nell'encefalite allo stato di postumi la radioterapia non giovi assolutamente a nulla, come abbiamo potuto constatare in parecchi casi da noi trattati.

I resultati migliori sono stati da noi notati *in quei malati sottoposti a roentgenterapia nei primi 15 giorni di malattia.*

Le probabilità di riuscita vanno rapidamente diminuendo quando sia trascorso un mese dall'inizio.

In questi casi, infatti, distruzioni parcellari irreparabili del sistema nervoso sono ormai avvenute ed il malato ne porterà i segni indelebilmente.

d) *Causa dell'elevamento di temperatura dopo la radioterapia.*

Abbiamo veduto che costantemente, dopo l'irradiazione si eleva la temperatura.

Per noi questo fatto potrebbe avere un significato.

La pratica quotidiana ci mostra che l'irradiazione anche energica e prolungata, non è mai seguita da aumento di temperatura se non è accompagnata da rapida distruzione di tessuti.

Le sostanze tossiche che da essi si liberano possono, entrando in circolo, dare reazioni gravi dell'organismo, fra cui primeggia la febbre a volte assai elevata.

La reazione febbrile, dopo il trattamento radioterapico dell'encefalite, potrebbe rappresentare l'esponente obbiettivo del riassorbimento degli infiltrati.

Se noi eliminiamo tale ipotesi, non sappiamo quale altra interpretazione plausibile dare al fatto ormai ben constatato.

Infatti quale altro tessuto potrebbe quì reagire all'irradiazione in modo tale da liberare sostanze capaci di produrre la febbre? Non ci sono che gli elementi di infiltrazione che siano capaci di subire l'azione della radioterapia e di essere da essa distrutti liberando sostanze pirogene.

L'irradiazione nei tumori cerebrali, nei quali viene somministrata una dose equivalente a quella dell'encefalite, non produce mai fenomeni così imponenti, e l'elevazione termica, se si verifica, non supera qualche decimo di grado. I fenomeni da noi osservati sono quindi un qualche cosa di peculiare, legato con la natura della malattia trattata e che, secondo noi, stanno a dimostrare una speciale reazione organica, in rapporto con la terapia.

***

Abbiamo trattato forme letargiche, miocloniche, parkinsonoidi fin dall'inizio, e abbiamo sempre veduto un miglioramento spiccato subito dopo passato il periodo di schock dell'irradiazione e tale miglioramento rapido e costante ci è sembrato ad essa legato, specialmente se noi lo consideriamo in rapporto a quanto avviene con altre terapie, le quali se producono miglioramenti, li producono in maniera fugace e transitoria.

I casi da noi seguiti, se sorvegliati attentamente e sottoposti a nuova irradiazione non appena abbiano manifestato i segni di una ricaduta, o non hanno presentato postumi fino ad ora, o se ne hanno presentati, essi sono di lieve entità.

Come ripetiamo, siamo ben lungi dal voler dire una parola decisiva su questo argomento e siamo i primi a rivolgerci le numerose obbiezioni che possono esserci fatte.

Si sa infatti che vi sono dei casi (assai rari invero) anche gravi, i quali sono guariti senza alcuna terapia. Si sa anche che vi sono altri casi i quali hanno presentato dei postumi solo parecchi anni dopo l'insorgenza della malattia e che quindi per giudicare è necessario lungamente attendere.

Si sa inoltre che nella prognosi delle malattie in genere, bisogna tenere conto anche del genio epidemico, il quale si è mostrato assai mutevole nell'encefalite.

Noi rispondiamo che ci sembra per lo meno strano che un discreto numero di casi presi fra i più gravi e con le manifestazioni cliniche più svariate abbia avuto sempre uno stesso comportamento di fronte alla stessa terapia e ciò che è più importante, abbiamo avuto un esito favorevole, quando sappiamo che almeno il 98 % dei casi gravi di encefalite va incontro ad esiti disastrosi.

In secondo luogo, fra i nostri pazienti ve ne sono di quelli seguiti ormai da cinque anni senza che abbiano presentato postumi, o postumi gravi; e cinque anni non sono un piccolo lasso di tempo.

In terzo luogo notiamo, che se il genio epidemico dell'encefalite ha variato come manifestazioni cliniche, è rimasto purtroppo sempre lo stesso riguardo all'esito in parkinsonismo.

Il trattamento radioterapico dei postumi dell'encefalite, non ci ha dato per contro, alcun risultato in nessun caso come era da prevedersi. Nei postumi infatti le lesioni ormai stabilite, sono di tale natura per cui la radioterapia non può avere alcuna influenza su di esse. Nè la cellula nervosa distrutta può essere rigenerata, nè la sclerosi nevroglica conseguente alla distruzione parenchimatosa può essere modificata.

Se possiamo perciò con tutta sicurezza affermare che la radioterapia non ha alcun valore nei postumi, non possiamo affermare altrettanto nello stadio acuto della malattia e durante i suoi primi periodi.

Se essa quindi può essere tralasciata nei postumi, certi di non commettere grave omissione; *non deve* invece rimanere intentata in principio, dopo quanto noi abbiamo osservato poichè, in caso di conseguenze dolorose, si potrebbe essere assaliti dal dubbio di non aver fatto ciò che avrebbe potuto molto giovare.

CASISTICA.

Caso I. — B. U. anni 12. (Clinica Radiologica). Il 24-1-23, nel più completo benessere, fu colpito da sonnolenza invincibile, febbre fino a 38°; astenia profonda, anoressia, cefalea, diplopia, qualche vertigine.

E. O. Durante la visita il paziente giace inerte e appena lasciato in riposo si addormenta.

Nel sonno mioclonie generalizzate più evidenti negli arti superiori. Delirio a carattere professionale (il bambino sogna di stare a scuola, di bisticciarsi coi compagni, ecc.). Il sensorio è obnubilato e il p. risponde alle domande in maniera tarda ed incompleta.

Paresi del IV, del VII e ipoacusia lieve a S. Ptosi palpebrale grave.

Riflessi: Le pupille reagiscono scarsamente alla luce. I riflessi tendinei degli arti superiori sono più accentuati a D. quelli degli arti inferiori sono più accentuati a sinistra (accenno al clono della rotula a S.).

Il 28-1-23 subì irradiazione. Subito dopo l'irradiazione, aumento notevole della temperatura (fino a 39°,9) vomito, cefalea intensa, prostrazione generale. Tale stato durò 5 giorni, dopo i quali si ebbe un evidente miglioramento: la sonnolenza diminuì, cessò quasi completamente il delirio, diminuirono le mioclonie, scomparve quasi completamente la paresi del facciale del retto esterno di S. e la ptosi palpebrale.

In seguito il bambino andò progressivamente migliorando fino a guarigione completa.

Il 20-IV-23 il p. si ripresentò accusando di nuovo un po' di sonnolenza, senso di confusione mentale, un po' di temperatura (37°).

Obbiettivamente si notava solo una lieve ptosi palpebrale. Si ripete immediatamente la radioterapia dopo la quale si ebbe cefalea lieve e lieve rialzo termico (37°,6).

In terza giornata tutto era scomparso ed il piccolo paziente affermava di sentirsi perfettamente bene. Esso è stato da noi accuratamente seguito fino al giorno d'oggi (ultima visita il 10-1-28) e si è sempre presentato in perfettissima salute.

Caso II. — G. S. anni 21 (V Padiglione Policlinico Umberto I). Ha lavorato fino al 16-7-23 sèra. Già da 2 giorni i parenti però avevano notato che il paziente era taciturno e disbrigava le sue mansioni con lentezza estrema. La giornata del 17 la trascorse in letto ricusando il cibo e rimanendo immobile, con gli occhi aperti, rispondendo in modo incompleto alle domande rivolte e, dicendo a volte di veder doppio.

Il 18 le sue condizioni si aggravarono ed entrò in un sonno profondo da cui i parenti riuscivano a stento a risvegliarlo. Per questo allarmati lo trasportarono al Policlinico.

E. O. Nulla di notevole a carico degli organi toracici e addominali. L'infermo si presenta in uno stato letargico completo. Giace immobile in decupito supino. Coi forti richiami si riesce a ridestarlo un poco ed allora si nota ptosi palpebrale bilaterale notevolissima, strabismo interno dell'occhio sinistro, insufficienza del facciale inferiore dello stesso lato. Durante il sonno si ha, a volte, una mormorazione lieve e sommessa di parole incomprensibili.

Dato lo stato soporoso, non è possibile saggiare la motilità attiva degli arti.

Quella passiva mostra un'ipertonia piuttosto spiccata. I riflessi sono tutti presenti, uguali bilateralmente vivaci, temperatura 38°,5.

Il 20-7-23 *irradiazione.*

Subito dopo l'irradiazione la temperatura sale a 39°,7. Il paziente si lamenta flebilmente nel sonno.

Il 24-7-23 il paziente si risveglia completamente, e dice di sentirsi bene, è perfettamente orientato ma ha una memoria crepuscolare di ciò che è avvenuto nei giorni passati.

Dice di veder bene ma persiste una lieve insufficienza del retto interno di sinistra e del facciale inferiore dello stesso lato. Nei giorni seguenti presenta ancora qualche ora di sonnolenza ma tale fenomeno va facendosi sempre più raro.

Il 20-8-23 il paziente si presenta in perfetta salute e le insufficienze del III e del VII di sinistra sono completamente scomparse. Viene dimesso dall'Ospedale.

Il 22-5-24 il paziente accusa un po' di confusione mentale e qualche momento fugacissimo di diplopia. Non sa se ha elevazioni termiche.

Ripete l'irradiazione. Subito dopo accusa dolore di capo e un po' di nausea. Temperatura 37,3.

Il 24-9-24 tutto è scomparso.

Da allora ad oggi il paziente gode perfetta salute.

Caso III. — E. E. anni 24 (Clinica Neurologica). Improvvisamente il paziente è stato colpito da febbre non molto elevata che si accompagnava ad

astenia estrema, sonnolenza invincibile, ambliopia e diplopia passeggera. Nel giorno 1 e 2-IV-24 ha dormito ininterrottamente.

All'esame obbiettivo si nota lieve ptosi palpebrale bilaterale, paresi del VII inf. di S. e del XII dello stesso lato. Forte dolenzia alla pressione delle due branche inf. del V di D. ipoacusia dello stesso lato. Dolenti pure le doccie paravertebrali cervicali, gli sciatici ai polpacci.

Esame del fundus oculi: lieve edema peripapillare in entrambi gli occhi,

Il paziente è ottuso, la memoria è labilissima anche per fatti recenti, ed importanti.

L'affettività è quasi nulla, la percezione lenta. Il p. giace apatico in letto, non si interessa di quanto avviene intorno a sè e alle ricerche su di lui praticate. Cade rapidamente in sonno appena lasciato in riposo. Nel sonno delirio calmo e sommesso a tipo professionale. Qua e là qualche miochimia.

Temperatura 38-38°,5.

Il 6-IV-24 irradiazione.

Subito dopo la temperatura sale a 39°,5.

Il p. si lamenta di cefalea.

Il 10-IV-24 il p. si ridesta, è perfettamente orientato e dice di sentirsi assai meglio.

La sonnolenza va mano a mano diminuendo nei giorni seguenti fino a scomparire completamente. Scompaiono pure le paresi ai dolori sui tronchi nervosi del V mentre persistono sugli sciatici.

Il 15-5-24 viene dimesso come guarito e la guarigione persiste a tutt'oggi.

Caso IV. — P. R. anni 16 (Clinica Neurologica).

Il 19-3-23 improvvisamente cominciò ad avvertire malessere generale. senso di astenia e nausea. Il 20-3-23 notò febbre e diplopia accentuatissima ed i parenti si accorsero che l'occhio D., tendeva a ruotarsi all'esterno.

Lo stesso giorno insorsero tremori dell'arto sup. D. tali che gli impedirono di tenere gli oggetti in mano. Verso sera la temperatura salì a 38,5 e la paziente cominciò ad essere disorientata e a delirare. I parenti spaventati la condussero in Clinica. Al momento dell'ingresso la p. ha 39,2 di temperatura, forte cefalea. Nella notte la malata è insonne ed agitata con delirio a tipo professionale.

E. O. Insufficienza dei retti esterni in O. O. e del retto sup. in O. D. (Diplopia).

Insufficienza del VII inferiore di S., tremori in tutti i muscoli della faccia; continue scosse cloniche in tutti i muscoli del corpo ma specialmente accentuate in quelli della spalla D. e nei retti addominali. Riflessi tendinei vivacissimi.

Durante i dieci giorni successivi all'ingresso in clinica le condizioni permangono invariate.

Di giorno la p. giace in sopore profondo a ridestarla dal quale occorrono forti richiami.

A volte ha dei risvegli improvvisi durante i quali si alza disorientata e gira per le corsie credendo di trovarsi in casa o al laboratorio.

Non riconosce i famigliari. Di notte è agitatissima e delirante. Le mioclonie della spalla e dei muscoli retti addominali non le lasciano requie.

31-3-23. *Irradiazione.*

1-4-23. Le condizioni generali sono sensibilmente peggiorate; la febbre è salita a 40°. Vomito.

8-4-23. Miglioramento notevole. Mioclonie diminuite. Lunghi periodi di veglia in condizioni quasi normali. Delirio scomparso. Temperatura 37-37,5.

30-4-23. Si ripresenta letargo piuttosto accentuato e malessere. Temperatura 37,5-38. *Nuova irradiazione.*

1-5-23. Cefalea e nausea, temperatura massima 38,3.

15-5-23. Le condizioni della p. sono assai migliorate. La sonnolenza è scomparsa così pure le mioclonie e la diplopia. Riflessi tendinei normali.

31-5-23. La p. può dirsi guarita. Accusa solo forte astenia generale.
A tutt'oggi la p. si conserva in perfetta salute, presenta solo un modico ingrassamento (pesava 49 kg. ora ne pesa 58). Per non omettere nulla, questa paziente durante la degenza in clinica fece anche iniezioni endovenose di urotropina e iodio Pantano a cui non attribuiamo alcuna azione curativa specifica come è dimostrato del resto dalla vasta esperienza fatta di questi medicamenti in Clinica Neurologica.

CASO V. — M. F. anni 30, Lannivio, bracciante (Istituto di Radiologia Medica).
La sera del 10-4-23 il P. si coricò avvertendo lievi brividi e malessere. Al mattino del giorno seguente i parenti non riuscivano a svegliarlo. Il p. accusava diplopia e vertigini, forte abbattimento e sonnolenza invincibile.
Viene condotto al Policlinico.
E. O. All'ingresso in Clinica si nota febbre a 38,5, stato soporoso da cui il malato si desta solo per brevi momenti. Esso non risponde alle domande che a monosillabi. Delirio nella notte.
Ptosi palpebrale bilaterale grave per cui il p. riesce a stento a sollevare le palpebre. Insufficienza dei retti esterni con strabismo convergente grave bilaterale.
Mioclonie generalizzate specie negli arti superiori. Non si riesce a far estrarre la lingua al p. che parzialmente. La deglutizione è alterata. Si nota rigurgito di liquidi dal naso.
12-4-23. *Irradiazione.*
13-4-23. Condizioni peggiorate. Mioclonie accentuate. Vomito, febbre 39,8.
18-4-23. Il p. si è svegliato rimanendo sveglio quasi tutta la giornata. Lo strabismo è meno accentuato. Dice di sentirsi meglio. Temperatura massima trentasette e tre.
15-5-23. Il p. si sente guarito, si alza, la diplopia è scomparsa, nota solo astenia generale.
20-5-23. Lascia la Clinica.
Fino a dicembre 1927 ultima volta in cui l'abbiamo veduto il p. ha goduto ottima salute.

CASO VI. — F. N., anni 20 tramviere (Clinica Neurologica).
Il giorno 20-6-23 durante il lavoro fu colpito da grande senso di astenia e sonnolenza tanto da dover compiere un grave sforzo di volontà per continuare a lavorare. Tornato a casa si pose in letto con modica febbre (37,5). Passò la notte agitata ed al mattino notò diplopia e movimenti abnormi dei muscoli della faccia per cui si vedeva costretto suo malgrado a fare delle boccaccie. Impressionato venne al Policlinico.
E. O. Temperatura 38, mioclonie di quasi tutti i muscoli della faccia. Strabismo convergente. Ptosi palpebrale a D. Miochimie generalizzate in tutto il corpo e tremori degli arti superiori. Stato ansioso con forte eccitazione psichica.
Il 24-VI-23. *Irradiazione.*
Durante la notte la temperatura sale a 39,9; il p. è in uno stato di agitazione psichica fortissima e di delirio furioso, tanto che saltato dal letto prima che il piantone possa afferrarlo, va a battere il capo contro lo spigolo della porta producendosi una larga ferita che il p. si lacera maggiormente con le mani.
Il 2-VII-23. Le condizioni sono assai migliorate. La diplopia è quasi scomparsa essendo divenuta transitoria e fugace. Le mioclonie della faccia sono pure scomparse e sostituite da tremori. La febbre è scesa a 37-37,5.
Il 20-VII-23 il p. viene dimesso dalla clinica come guarito; permangono solo tremori ai muscoli della faccia e agli arti inferiori.
Il 30-VII-23 si presenta accusando nuovamente un po' di febbre e diplopia transitoria.

Ripeto l'irradiazione. Dopo di che il p. avverte cefalea e nausea per un paio di giorni e gradatamente ritorna alla normalità.

Fino a questi ultimi tempi il p. ha goduto ottima salute, continuando il suo mestiere di conducente di tram.

Caso VI. — C. N., anni 22, donna di casa (Clinica Neurologica).

Il 2 aprile 1924 fu presa da cefalea intensa accompagnata da dolenzia del viso, abbassamento di vista e diplopia specie nel guardare lateralmente a sinistra. Lieve elevazione termica (37,2). Ottundimento mentale grave per cui la p. giace apatica non interessandosi di ciò che accade intorno a lei. Sonnolenza.

E. O. Apatia spiccata, sonnolenza, insufficienza del retto esterno di S. Paresi del VII inf. di S. Dolenzia assai spiccata alla palpazione delle tre branche del V bilateralmente. Dolente la pressione dei tronchi nervosi periferici specie degli sciatici e dei tibiali anteriori. Tremori generalizzati.

Riflessi tendinei assai vivaci, il rotulo giunge alla trepidatio epilettoide.

Il 17-4-24. *Irradiazione.*

Qualche ora dopo la temperatura sale a 38,9. Cefalea intensa e vomito.

Il 20-4-24 l'ottundimento mentale e la sonnolenza sono scomparsi, scomparso lo strabismo interno e l'ipocinesia del facciale inferiore di S.

Il 2-5-24 la p. viene dimessa come guarita.

Il 4-6-24 torna presentando nuovamente cefalea, diplopia transitoria e torpore mentale. Non febbre.

Nuova irradiazione.

La temperatura sale a 37,5, la cefalea aumenta. Dopo 8 giorni la p. è completamente ristabilita.

Fino al 14-3-28 la p. è rimasta in ottima salute tanto che fra breve andrà a marito.

Caso VII. — M. M. di anni 47 (Clinica Neurologica).

Il 15-3-24 fu colpita improvvisamente da lieve febbre, astenia grave, cefalea, e lieve sonnolenza che nel volgere di pochi giorni raggiunse l'intensità di una vera letargia. Contemporaneamente la malata assunse un aspetto parkinsoniano con rigidità della faccia, bradicinesia, amimia, abulia, perdita di feccie e di urine.

E. O. Stato parkinsoniano insorto quasi acutamente, insufficienza del retto esterno di D.

Il 3-4-24 *irradiazione.*

Dopo l'irradiazione si ebbe un lieve elevamento termico (37,4). Dato lo stato della p. nulla può sapersi dei fenomeni subiettivi.

17-4-24. La p. presenta un notevole miglioramento: lo stato parkinsoniano ha regredito, si nota una maggiore sveg!iatezza mentale tanto che ha ripreso a parlare e a mangiare da sola senza farsi imboccare.

Il 30-4-24 la p. presenta nuovamente un aggravamento dei sintomi per cui viene sottoposta a *nuova irradiazione.*

Dopo l'irradiazione, lieve malessere per alcune ore. Al mattino seguente afferma di sentirsi meglio che nei giorni trascorsi.

Il 18-VII-24 la p. può dirsi guarita. I fenomeni obbiettivi sono tutti scomparsi. Anche a dire dei conoscenti la facies e la psiche sono tornate quale erano prima della malattia. Esce dalla Clinica.

Il 28-VII-24 la p. si lamenta di forte abbassamento della vista.

L'esame del fondo oculare mostra numerose emorragie retiniche. Nessun sintoma neurologico riportabile alla pregressa malattia. Si consiglia un esame dell'urina che la p. non fa eseguire.

Il 20-VII-24 la p. è colta da improvviso malore.

Il dott. Enderle, chiamato in casa, constata una emorragia cerebrale che conduce rapidamente a morte la paziente.

Caso VIII. — P. R. di anni 15 (Istituto di Radiologia Medica).

Il paziente è in uno stato grave di ottusità mentale per cui non è possibile raccogliere dati precisi. Sembra che cinque o sei giorni addietro abbia avuto febbre, sonnolenza accentuata e diplopia che ora però è scomparsa.

E. O. Temperatura 37,5, stato generale apatico. Il malato è sonnolento e risponde alle domande in modo incompleto. Lasciato a sè si addormenta profondamente.

Qualche miochimia e qualche tremore agli arti sup.

20-7-24. *Irradiazione.*

Dopo l'irradiazione cefalea, vomito, febbre fino a 38,2.

23-7-24. Condizioni assai migliorate. Lo stato psichico è tornato normale. Il p. scherza e parla; la sonnolenza è quasi scomparsa, la febbre è caduta completamente.

1-VIII-24. Il p. si presenta completamente guarito e viene dimesso.

Il p. sta tutt'ora bene, solo soffre qualche volta di violenti dolori di testa ma transitori.

Caso IX. — A. F., anni 30 (V Padiglione Policlinico).

Circa 20 giorni or sono ossia il 4-3-25 fu colpito da febbre alta accompagnata da prostrazione generale durata circa otto giorni senza fenomeni speciali.

Dopo questo tempo insorse diplopia transitoria, accompagnata da sonnolenza invincibile. Durante il sonno si nota un delirio calmo e la presenza di contrazioni continue a tipo di mioclonie dei masseteri.

Ha fatto iniezioni endovenose di salicilato sodico e di urotropina senza alcun giovamento.

Le condizioni del paziente vanno anzi continuamente peggiorando.

E. O. Temperatura 37,8. Il p. giace in stato di sopore quasi continuo da cui è difficile risvegliarlo. Risponde se interrogato a monosillabi per ricadere subito nel sonno.

Insufficienza dei retti esterni con diplopia nei movimenti laterali. Insufficienza di tutto il facciale di sinistra.

Contrazione clonica dei masseteri e degli pteriogoidei, miochimie e tremori generalizzati.

Il 24-3-25 irradiazione.

25-3-25. Reazione febbrile fino a 39, che va attenuandosi nei giorni seguenti fino a scomparire il 28-3-25.

17-4-25. Si ripresenta assai migliorato. Si è alzato. Cammina bene, è completamente sveglio e cosciente. La contrazione a carico del massetere è assai diminuita.

25-4-25. Torna accusando di nuovo sonnolenza e prostrazione. *Ripete la cura.*

Leggera reazione febbrile il giorno seguente. Le condizioni del p. sono andate in seguito migliorando fino a tornare alla normalità che perdura tutt'ora.

Caso X. — A. A. di anni 34 (Clinica Neurologica).

Il 13-3-25 svegliandosi si accorse di vedere doppio. Due giorni dopo cominciò a notare sonnolenza che andò aumentando d'intensità fino a divenire un vero letargo da cui era assai difficile svegliarla: sembra avesse un po' di febbre.

Contemporaneamente i parenti notarono che la faccia diveniva rigida, senza alcuna espressione e che i movimenti degli arti divenivano lentissimi.

E. O. Temperatura 37,5. Ptosi palpebrale bilaterale grave. Paresi bilaterale dei retti esterni. Facies rigida di tipo parkinsoniano.

I movimenti degli arti sono tutti possibili ma vengono eseguiti con estrema lentezza. Si nota un comportamento parkinsoniano evidente anche nella deambulazione. L'eloquio è lento, scandito e nasale come nel Parkinson. Tremori generalizzati. Ipertono. Riflessi tendinei tutti vivacissimi.

Il 31-3-25 irradiazione.

La temperatura sale a 39. Cefalea intensa. Lo stato soporoso aumenta tanto che la p. viene fatta urinare col catetere. Lo stato parkinsoniano aumenta.

Il 10-4-25 le condizioni sono assai migliorate. La ptosi palpebrale è scomparsa, così pure la diplopia. Lo stato parkinsoniano è assai regredito. La p. dice di sentirsi abbastanza libera nei movimenti, parla e si nutre spontaneamente. Il sonno è scomparso, scomparsa la febbre.

Il 20-4-25 le condizioni generali sono tornate quasi normali.

Il 28-4-25 la p. ha di nuovo qualche elevazione di temperatura (37,7) e un lieve ritorno di sonnolenza. La rigidità muscolare si fa di nuovo manifesta.

Ripete l'irradiazione.

Dopo l'irradiazione cefalea, vomito ed ipertermia fino a 38,4.

Il 15-5-25 le condizioni generali sono tornate pressochè normali.

Il 12-6-25 si nota ancora una lieve ricaduta con leggera elevazione termica (37).

Nuova irradiazione.

Dopo l'irradiazione nessun disturbo.

Il 17-6-25 le condizioni generali sono tornate pressochè normali.

La p. è dimessa.

Fino al febbraio 1928 lo stato di salute si è mantenuto ottimo. Della malattia non residua che una lieve ipertonia generalizzata. La p. ha ripreso la sua vita abituale di donna di casa.

Caso XI. — Veniamo ora a parlare di un caso che fu uno dei primi da noi trattati nel 1923 che apparentemente guarito, si sottrasse completamente alla nostra osservazione senza ripresentarsi al primo inizio di peggioramento per subire una nuova irradiazione. Dopo un periodo piuttosto lungo di completo benessere ha poi presentato una sindrome parkinsoniana.

Si trattava di un ragazzo di 14 anni ricoverato in Clinica Neuropatologica, il quale da circa 12 giorni presentava diplopia, cefalea, vertigini, sonnolenza invincibile, modica temperatura (38-38,5).

Venne da noi trattato con la stessa tecnica dei casi precedenti.

Anche quì dopo l'irradiazione si ebbe un aumento della temperatura (39, 39,5) che durò una diecina di giorni.

Dopo quattro giorni dall'applicazione dei raggi X si ebbe un notevole miglioramento delle condizioni generali: scomparve la diplopia e la ptosi palpebrale e diminuì notevolmente la sonnolenza.

Tale stato perdurò circa un mese, trascorso il quale si ripetè l'irradiazione con la stessa tecnica.

Dopo una diecina di giorni da essa il p. aveva ripreso il suo stato normale e veniva dimesso dalla clinica come guarito.

Da allora non si è più visto fino al giugno 27, quando si ripresentò accompagnato dalla madre in Clinica Neurologica in stato di parkinsonismo.

La madre riferisce che dopo l'uscita dalla Clinica, per le povere condizioni della famiglia il ragazzo si dette al vagabondaggio. Non può perciò dire quando si ammalò di nuovo nè i sintomi presentati. Può assicurare solo che dopo sei mesi dalla malattia, epoca in cui il ragazzo si allontanò di casa, godeva ancora ottima salute. Aveva però presentato un cambiamento di carattere per cui era divenuto irascibile e violento.

***

I casi da noi trattati con buoni resultati sono in tutto 18, ma abbiamo riferito solamente su 11 perchè solo questi abbiamo potuto scrupolosamente seguire fino ad oggi.

Alcuni di tali pazienti sono stati anche veduti dal prof. Busi durante le loro periodiche visite all'ambulatorio dell'Istituto.

II.

OSPEDALE MAGGIORE DI MILANO. — SEZIONE NEUROLOGICA « BIFFI »
Direttore Primario: Prof. MEDEA.

Contributo allo studio delle „atassie acute"

per il dott. F. C. DA VILLA.

Da sintoma l'atassia acuta passò a quadro nosologico per opera inizialmente del Leyden che nel 1868 descrisse sotto il nome di atassia acuta centrale un caso di un manovale che, dopo otto settimane da una frattura del braccio destro, presentava uno stato paralitico, atassia spiccata agli arti inferiori e superiori, impossibilità di stare in piedi a occhi chiusi, di camminare a occhi aperti, vertigini, difficoltà nel parlare, diminuzione del senso dell'equilibrio, di posizione, dei movimenti degli arti. Tale malattia non è molto frequente tanto che lo Swarz in sette anni all'ospedale di Riga osservò due soli casi di atassia acuta su 3633 malati del sistema nervoso. Non solo, ma la letteratura sull'argomento non è ricca e vi è diverbio fra gli AA. sulla natura, sulla sede, sulle classificazioni di tale sindrome.

Volendo riassumere dai dati analitici in proposito dirò che etiologicamente primeggia nel quadro morboso l'infezione tifoide, poi seguono le atassie senza causa palese o soddisfacente sotto forma anche di intossicazioni e infezioni criptogenetiche.

Indi si può dire che la malaria, il vaiolo, l'eresipela, l'alcoolismo con o senza surmenage, il morbillo, la difterite, le lesioni infiammatorie polmonari; le angine, la roseola, la influenza, la sifilide, la cangrena giocano non frequentemente la loro azione. Maggiormente la etiologia è riposta nei disturbi gastrointestinali, quali infezioni dissenteriche, da elmintiasi, da turbe generiche del suddetto apparato, da ptomaine, ciò che concorderebbe con la alta percentuale delle atassie acute in rapporto col tifo come classica malattia tossinfettiva. Vi è persino la insolazione e l'onanismo che ci danno la sintomatologia in argomento.

Altrettanto vari sono i disturbi presentati nel quadro delle atassie acute: essi si possono dividere a seconda dei sintomi motori, dello stato dei riflessi, delle sensibilità, dei simpatici, trofici, e dei fenomeni psichici.

Motori. — Atassia delle quattro estremità, di due, di un solo arto, simmetricamente o no, del capo, del tronco nel medesimo tempo, paraplegie, monoplegie, paralisi della lingua e della mascella inferiore; paralisi del facciale mono- o bilaterale, con spasmo o senza, del velo pendulo, dei muscoli oculari, potere motorio conservato o diminuito, ipertonia muscolare, crisi di contrattura, nistagmo, afasia, disartria, difficoltà della favella, afonie transitorie, diminuzione del senso dell'equilibrio, della posizione e del movimento degli arti; movimenti coreici, tremore intenzionale degli arti e del capo, incoordinazione,

incertezze dei movimenti, adiadococinesia, atassia dei muscoli mimici, Romberg, lateropulsione, astasia, abasia, incontinenza di urine e di feci, ritenzione, respirazione alterata, fenomeni sincopali, apoplettiformi, comatosi, vertiginosi.

Riflessi. — Aumento o diminuzione o esagerazione dei patellari, del cremasterico, dell'achilleo, Babinski che può anche non esserci, con clono del piede e della rotula; come segno del ventaglio, con Cwostek bilaterale.

Sensitivi. — Vi può esserci assenza di ogni alterazione oppure iperestesia, dolori, parestesie, differenze fra le sensibilità superficiali e profonde, queste diminuite e assenti con diversità di localizzazione e di estensione. Il dolore e il senso termico sarebbero secondo gli AA. sempre inalterati: perdita dell'udito.

Simpatici. — Algie al torace, all'addome, nausee, midriasi pupillari.

Trofici. — Tolte le alterazioni del fondo dell'occhio; neuroretiniti, non si nota null'altro: la nutrizione in generale è ottima.

Psichici. — Sensorio e intelligenza intatti o emotività; debolezza di pensiero; demenza; turbe della memoria, eccitabilità; anomalie dell'affettività, rallentamento del processo ideativo e persino uno stato pressochè amenziale.

Si deduce da questa abbondante sintomatologia come essa debba dipendere da un processo morboso che si insedia sull'asse cerebrospinale in un sito piuttosto che in un altro e come a seconda della sua variabilità, noi possiamo parlare di atassie acute cerebrali, cerebellari, spinali, cerebrospinali, dei nervi periferici. E l'atassia deve essere acuta e immancabile: tutto il resto è comune ad altre malattie del sistema nervoso, tanto che Davidenkoff dice che solo in questi ultimi tempi è tendenza generale di astrarre l'atassia acuta dai limiti antichi per fare di questa malattia una entità speciale di natura tossemica e che nemmeno della sua rapida guarigione è esatto fare un sintoma essenziale della malattia.

Fu dunque il Leyden per il primo che classificò come forma a sè la fenomenologia del suo paz. sotto il nome di atassia acuta centrale. Nel 1872 il Westphal unisce i suoi casi a quello del Leyden stabilendo la sintomatologia nelle parole alterate, nell'atassia delle estremità con potere motorio conservato o diminuito, con le sensibilità integre, con alcuni disturbi psichici, con la rassomiglianza alla sclerosi a placche.

Il Lenhartz nel 1883 riscontrò inoltre disturbi sensitivi e degli sfinteri, nistagmo, afasia riferendosi così a una forma mista del cervello e del midollo. Più tardi il Leyden, aumentata la sua casistica, d'accordo col Westphal, traccia nuovamente un quadro sintomatico in cui il sintoma capitale è l'atassia acuta dei movimenti; senza disturbi delle sensibilità, a decorso favorevole in qualche caso, cronico e inguaribile, avendosi allora l'esito letale per malattia intercorrente. In base poi alle atassie acute con lo stesso inizio e decorso, ma con disturbi sensitivi (iperestesia, dolori, formicolio) fissò un'altra forma di atassia acuta, la sensitiva o periferica, includente le polineuriti a forma sensoriale conosciute come pseudotabi a differenza della centrale che si manifesta con sintomi atassici e con sintomi spinali.

Le suddivisioni del Pick includono diversi tipi di atassie centrali e periferiche del Leyden e sono (Dana) più teoriche che importanti dal lato pratico. Nel 1897 Straus descrisse due casi di atassia acuta con disturbi del senso muscolare e perdita del riflesso patellare in uomini di circa 34 anni che egli riferisce a forma spinale e periferica.

Il Filatow parla nella sua classificazione etiologica, dopo aver accennato alla rarità della malattia nell'infanzia, di forma tossica in cui l'atassia dovuta a neurite parenchimatosa cronica, e infettiva in cui è colpito il sistema nervoso periferico o centrale, dal carattere delle nevrosi quali le atassie isteriche, per fimosi; per anonismo di origine riflessa, di origine centrale nelle sue diverse parti.

Il caso di Ebstein era una forma mista dell'atassia acuta, forma cerebrospinale.

Il Dana porta quattro casi di atassia acuta spinale: commenta i casi degli AA. precedenti; dice che può essere classificata con vari termini, bulbare, cerebellare, spinale, periferica tipo sensoriale: che i casi di Gowers, di Tommson, di Williamson sono in apparenza atassie acute, in sostanza casi di tabe dorsale con inizio più o meno rapido, che il nome di atassia bulbare acuta dato a quelle lesioni che il Leyden descrisse come atassie centrali acute non è esatto, perchè il bulbo non è sempre del tutto leso e il cervelletto è parte del midollo spinale sono spesso colpiti, però i sintomi bulbari sono molto spiccati e la complicazione di questa regione dell'encefalo sembra molto grave per la prognosi. I sintomi sono molto simili a quelli che si determinano nelle sclerosi multiple.

Fu il Dana appunto a richiamare l'attenzione su tali atassie acute spinali. La malattia di per sè è caratteristica e non può essere confusa con altre come la sclerosi disseminata o la nevrite multipla. Il quadro sintetico sarebbe: atassia caratteristica, perdita del senso muscolare, diminuzione della forza muscolare, perdita più o meno completa dei riflessi cutanei, anestesia tattile, non algesie, non turbe vascolari o ghiandolari, lesione dei nervi cranici. Evoluzione rapida, prognostico buono, diagnosi facile in tutti i casi. Il Valdès Anciano nel caso suo di sifilitico con grande incoordinazione, turbe sensitive considerevoli (non Argyll Robertson) incapace dopo due mesi di tenersi dritto, che guarisce, parla di atassia spinale acuta non tabetica e fa diagnosi differenziali con la tabe, pseudo tabe, malattia di Dana.

Il Baten fa la storia di un ragazzo di 3 anni e mezzo che aveva tutta la sintomatologia da tumor, di sclerosi disseminata cerebellare, ma guarì; allora pose il diagnostico di atassia acuta da encefalite cerebellare.

Prèobrayensky osservò quattro casi di atassia acuta di origine infettiva, l'affezione apparve rapidamente all'apice dello sviluppo della malattia infettiva. Basandosi su questi e sui casi precedenti afferma che il quadro della malattia si presenta quasi sempre con turbe della coordinazione dei muscoli dell'apparecchio della parola; alterazioni del ritmo respiratorio, atassia dei movimenti dell'estremità: i riflessi tendinei diminuiscono o restano immodificati.

Dubita del passaggio dell'atassia acuta alla sclerosi disseminata vera; fa il diagnostico differenziale con l'afasia, il mutismo isterico; la paralisi bulbare, la tabe dorsale, la sclerosi disseminata, la atassia motrice, la encefalite emorragica (atassica, sintomi a focolaio).

Il Silvestri riferisce di un uomo di 53 anni che in seguito a una angina grave presentò debolezza alle gambe; poi incoordinazione localizzata specie agli arti superiori; senza alcuna turba sensitiva nè fenomeno isterico. Ritto vacilla, le gambe allora si flettono e cadono, mentre coricato ad occhi chiusi o aperti il movimento degli arti inferiori si eseguono bene e per forza e misura. La classifica come atassia acuta polinevritica e di astasia abasia paralitica, sintoma quest'ultimo mai ancora notato nelle polinevriti, se si esclude l'isterismo.

Gioseffi, caso interessante, riferisce di un bambino di sei anni che aveva movimenti involontari agli arti superiori, era incapace di reggersi, di camminare perchè cadeva a ogni passo: Cwostek bilaterale, movimenti coreiformi del capo, degli occhi, della bocca, delle dita e anche della articolazione del cubito e della spalla.

I riflessi patellari erano spenti, Romberg accennato, emissione delle feci e urine a letto. Dopo quindici giorni si può dichiarare guarito. Egli ammette trattarsi di semplice atassia acuta di origine nevrosica (riferendosi al bambino di Henoch masturbatore; come il soggetto da lui studiato).

Il Breyman dopo aver riportato numerose osservazioni dice che la atassia acuta comincia con perdita subitanea della conoscenza, poi si osserva atassia statica e dinamica agli arti, al tronco: loudeur del capo, i riflessi tendinei restano normali, non turbe della sensibilità, intelligenza intatta: il diagnostico fra la atassia di origine centrale e periferica si fa grazie allo stato dei riflessi, il dolore alle masse muscolari, sensibilità lesa nella atassia periferica; la profonda nella atassia centrale. Inoltre soggiunge, che i pricipali segni sono anche le paralisi delle estremità degli arti, paresi muscolari, qua e là; aumenti dei riflessi, variabilità del Babinski. Nei due casi dello Schultz l'atassia ha caratteri chiaramente cerebellari, nel primo paralitico; a riflessi patellari esagerati, scomparsi questi improvvisamente apparve l'atassia: nel secondo c'era anche perdita dell'udito, onde si ritiene trattarsi di polineurite estesa alle parti cocleare e vestibolare dell'acustico e insieme encefalite del cervelletto.

Il Bevacqua nel caso del suo soldato affetto da malaria perniciosa fa ritenere il suo caso alla sindrome del Pansini (atassia degli arti, atonia, astenia muscolare, grave anartria) facendola rientrare (pur conservando individualità propria essendo originata esclusivamente da malaria) nel capitolo della atassia di Bechterew e Norne in cui vi sono inoltre il nistagmo orizzontale, lievi alterazioni del fondo dell'occhio, scosse e oscillazioni del capo, maschera da ebete, ecc., senza i disturbi delle varie sensibilità. Lo Schwarz riporta due osservazioni di atassia acuta in due alcoolisti nel primo dei quali essa seguì a polinevrite alcoolica (pseudotabe); nel secondo essa si manifestò improvvisa con aumento dei riflessi e mancanza dei disturbi sensitivi. Egli trova analogia solo nella paralisi di Korsakoff, credendo che qui come nella psicosi si tratti di disturbi di-

pendenti da una lesione dei centri di coordinazione; riconosce una forma cerebrale (Leyden e Westphal), una cerebellare (Bechterew e Norne), una cerebrospinale (Luthye), una polineuritica (Déjérine). In tutte queste forme esistono disturbi della sensibilità; mancano solo nella forma cerebellare, nel primo caso l'atassia acuta si accompagna a fenomeni apoplettiformi con turbe sensitive e una incoordinazione asimmetrica. Quando vi sono focolai nella corona raggiata di Reyl esistono turbe specifiche e sensitive; nella seconda mancano disturbi sensitivi; paresi, paralisi, e all'atassia si accompagna disartria quasi costante: nella terza oltre l'atassia turbe specifiche accompagnate da altri sintomi spinali (forma paraplegica), nella quarta si riscontra ipoestesia, paralisi ecc.

Lo stesso A. riferisce di un traumatizzato che nove giorni dopo l'accidente aveva l'atassia acuta da precedente verosimile paresi delle gambe, egli pensa alla possibilità di un ematoma in corrispondenza dell'encefalo sinistro. Osserva che dopo un ictus invece della paralisi si manifesta atassia.

Davidenkoff nel suo giovane di 19 anni, colpito da polmonite, con atassia di tutti i muscoli volontari compresivi quelli della parola e della mimica, con tendinei esagerati, clono del piede e della rotula, tremori alle mani e alla testa, integre le forze e la sensibilità, coscienza conservata, due mesi dopo morto per recidiva fa rientrare questa sindrome all'atassia centrale. Lâthesye divide le forme atassiche acute in cerebrali e cerebrospinali, nella prima vi è il coma a cui seguono le incoordinazioni dei movimenti degli arti inferiori, disordini del linguaggio, i riflessi rotulei vivissimi; disturbi della intelligenza, anomalie dell'affettività. Dice che ci si trova dinanzi a lesioni di origine corticale e rifiuta il concetto di lesione cerebrospinale o bulbare o cerebellare. Nei suoi tre casi di tratta di tre bambini di una stessa famiglia malati di tifo e pensa anche al modo di reagire del sistema nervoso rispetto al virus. Sono casi di atassia acuta cerebrospinali.

Il caso del Mingazzini (1909) di atassia acuta cerebrale decorse in un ragazzo dodicenne dopo un gravissimo tifo, con coma, sintomi pseudomeningitici, durante la convalescenza si notò un rallentamento del processo ideativo tanto da rimanere incerti se si avesse a fare con uno stato di amenza. Tutto si risolse presto, l'andatura era paretico spastica, parola nasale e scandita, patellari vivacissimi; talora dolori alla regione sacrale: i disturbi andarono migliorando.

Il Davidenkoff (1911) dice che a torto si considera questa malattia (atassia cerebrale di Leyden) come una forma speciale di encefalomielite disseminata. Su per giù è clinicamente del parere degli altri AA. nella sintomatologia. Aggiunge che a fianco dei tipici sintomi che già conosciamo vi sono secondo lui altre due forme: una associata a qualche malattia organica del sistema nervoso, l'altra a sintomatologia incompleta potendosi avere solo alterazioni della parola. Soggiunge che la sindrome di Westphal deve essere accostata ad altre malattie sistematizzate del sistema nervoso di origine tossinfettiva le quali possono essere legate a delle lesioni anatomiche. Claude e Schaeffer riferisco-

no due casi di atassia acuta; nel primo, una fanciulla di 15 anni, iniziò con fenomeni sincopali, perdita di coscienza, convulsioni, torpore cerebrale. Aveva emiparesi sinistra, più tardi una paresi facciale sinistra con spasmo e accenno di paresi facciale destra, paresi della lingua, del velo del palato, dei muscoli oculari, nistagmo, alterazioni della parola, scrittura impossibile; cammino spasmodico con lateropulsione sinistra: incoordinazione; diadococinesia più evidente a destra. I riflessi erano molto esagerati, clono; estensione dell'alluce. Nessuna alterazione della sensibilità; miglioramento in pochi mesi. Nel secondo caso vi fu prima alterazione del carattere e della parola poi si presentarono i fenomeni atassici con tremore intenzionale, alterazione dell'equilibrio; riflessi esagerati. Il paz. non aveva che 13 anni.

Interessante pure il caso del fanciullo di 14 anni che mangiò salmone in scatola.

Fra la sindrome da ptomaine presentò emiplegia transitoria, convulsioni epilettiformi; atassia cerebellare e delirio: due anni dopo l'episodio restò demente e con cammino atassico.

Nuovamente il Davidenkoff (1915) porta un altro caso di atassia acuta in un bambino di tre anni installatasi rapidamente per malattia infettiva e che presentava solo dopo un anno e mezzo una completa guarigione. Morichan e Beauchant, Frye e Rameix dopo aver detto che l'atassia acuta è certamente in rapporto a una tossinfezione riferiscono di un bambino di sette anni convalescente di roseola che è colpito da paralisi della lingua e della mandibola, da tremore intenzionale a grandi oscillazioni da crisi di contrattura, esagerazione dei riflessi, adiadococinesia, turbe dell'equilibrio, nistagmo, incontinenza e ritenzione passeggera di urine; assenza di turbe psichiche, delle sensibilità e dei fenomeni generali. Un mese dopo vi era solo esagerazione dei riflessi rotulei: dopo un anno guarigione completa.

Il Guinon in un suo caso, riporta la contrattura emiplegica: in un altro di anni 4 anche movimenti coreiformi. Avvicina il quadro nosologico alla malattia di Heine e Medin. Grozer e Griffth portano il caso di una bambina di 5 anni che dopo cinque giorni di febbre influenzale andò soggetta a vomiti; vertigini; impossibilità di camminare, delirio; inceppo della parola. Nistagmo bilaterale, esagerazione dei riflessi; incoordinazione, atassia dei movimenti delle estremità; vi era anche un tremore delle palpebre. La bambina guarì in pochi giorni. Secondo lui doveva trattarsi di lesione cerebellare che il Batten nel lavoro « atassia nell'infanzia » ammonisce che non si può tirare una linea netta fra casi cerebellari e cerebrali: che Fickles suddivise l'atassia in cerebellare congenita, in acquisita acuta e cronica progressiva; l'acuta in traumatica ed encefalitica e tossica.

Francais osservò tre casi: due cominciarono durante la convalescenza di broncopolmonite, l'altro con angine; il terzo benchè la etiologia fosse oscura viene riferita ad alcool in soggetto affaticato. L'atassia in tutti i casi si insediò acutamente. Il cammino assomigliava a quello di un tabetico: la parola era lenta, esplosiva, salvo in uno che rimase immodificata: i movimenti isolati

degli arti superiori e inferiori erano lenti. Esagerazione dei riflessi tendinei, clono del piede in due casi, segno del ventaglio in un solo caso. Vi era qualche turba della sensibilità; due presentano una iperestesia a tutte le qualità con sensazioni di engourdissement e di formicolio negli arti superiori; nel terzo la sensibilità alla puntura e quella ossea erano esagerate. In un caso turbe del senso stereognostico. Due dei malati guarirono dopo sei mesi, il terzo era ancora in via di miglioramento. L'A. soggiunge che gli ammalati di atassia acuta sono in uno stato di minor resistenza ciò che mostra che ogni alterazione dei centri nervosi non è scomparsa. Il famoso caso del Marino (ragazzo di 13 anni) malato di tifo addominale, presentava per successione morbosa una atassia acuta cerebrospinale-afasia, disartria, incoscienza, monoplegia brachiale, muscoli ipertonici, rotulei e achillei esagerati (Babinski).

Felix Rose riferisce come sintoma residuale ultimo di una commozione cerebrale di un sotto ufficiale proiettato in aria dalla esplosione di un obice nel 1916 una atassia dei quattro arti, del tronco con perdita delle attitudini; egli pensa dopo aver scartata la ipotesi delle fibre lunghe dei cordoni posteriori a livello della midolla per lo schok o per una ipertensione del Liq. che la lesione fosse nella parte simmetrica dei due parietali. Lo Scaroni porta il caso di un bambino dodicenne, affetto da atassia cerebellare acuta che egli impropriamente chiama pseudoatassia cerebellare. Il piccolo paz. era soggetto a disturbi viscerali con elmintiasi: il paz. divenne triste ed eccitabile, presentava barcollamento nel camminare, midriasi pupillare, incoordinazione dei movimenti, atassia statica anche del tronco e della testa. Romberg, torpore dei patellari, una certa quale differenza nella sensibilità tattile superficiale. All'esame delle feci uova di elminti e presenza di ascaridi; oligocromemia, oligocitemia: linfocitosi lieve, eosinofilia. Pensò a tumore; al morbo di Friedreich o meglio all'eredo atassia cerebellare di tipo Nonne e Marie ma poi mise in rapporto i fenomeni atassici colla funzionalità abnorme del tubo intestinale. Nel caso del Marino; un bambino di 3 anni in seguito ad angina difterica dopo sette od otto giorni dalle iniezioni di siero, presentò paralisi faringea, voce nasale, deambulazione titubante, andatura pseudoatassica, tremore alle mani, rapidissimo, qualche incerta zona di ipoestesia. assenza del riflesso faringeo. Egli è indubbio nel dichiarare forma atassica. Assai degni di rilievo sono i casi portati dal Decourt a prova di una atassia acuta di origine polinevritica e di tipo Leyden. Nel primo caso si tratta di un uomo di 33 anni, indenne da sifilide e da alcoolismo che dopo sei settimane da una angina di natura indeterminata viene colto da forma acuta di atassia. Sembra quasi un tabetico. Ma i sintomi di una forma polinevritica (dolore alla pressione, alle masse muscolari, atrofia muscolare discreta ecc.) ne fanno conoscere la natura. Nel secondo caso è una donna di 29 anni indenne da sifilide che è presa improvvisamente da una atassia cerebellare all'infuori di ogni etiologia infettiva o tossiva decifrabile. C'erano tutti i segni della serie cerebellare; più accentuati a sinistra: nistagmo laterale e verticale, a sinistra anche dei fatti piramidali che si estrinsecavano in paresi leggera, in una iperiflessia e sincinesie da imitazione. Il Liq. normale:

nel sangue iperleucocitosi leggera con polinucleosi ed eosinofilia. Dopo cinque mesi nessun fenomeno patologico apprezzabile.

In modo succinto e poco chiara è impostata nell'Allbert, Taylre, Gilbert, Brouardel, Nothnager la sindrome di Leyden. Il Levi Valensi fa notare che una mielite a focolai disseminati e una paraplegia flaccida che si associa a dei segni encefalici (nistagmo, tremore) segni cerebellari fa parte della sindrome di Leyden-Westphal.

Il Leube nel suo trattato osserva che dopo una difterite si nota una atassia acuta il cui quadro può presentarsi molto eguale a quello della tabe dorsale, quantunque faccia ivi difetto la rigidità pupillare riflessa.

Nel trattato dell'Oppenheim si legge che egli con Leyden, Lenhartz ecc. osservò l'atassia col tremore intenzionale tanto che si imponevano nel quadro clinico in modo che la affezione venne descritta col nome di atassia acuta. Dice che non si deve dimenticare che la così detta atassia acuta può insorgere sulla base di una nevrite periferica: quando l'atassia acuta è sviluppata nella tabe è sempre egualmente manifesta una serie di altri sintomi: conosce qualche caso in cui l'atassia acuta cominciò molto presto e si sviluppò con straordinaria rapidità.

Osservazioni personali.

Caso I. — G. di 44 anni, rappresentante, coniugato, di Milano. Entra in reparto il 25-10-920. Ereditarietà negativa. Soffriva di oligoemia in fanciullezza. Sette anni fa si manifestò distacco della retina destra (è gravemente miope). La moglie non ebbe aborti: un figlio è vivo e sano; Blenorragia lieve a 20 anni: nega lues: non abusò di alcoolici. Due anni fa ebbe febbre spagnola per quindici giorni. Non ebbe disturbi nervosi fino ai primi mesi del corrente anno quando cominciò a provare formicolii alle dita del piede destro. Verso il 20 luglio con parestesie al piede di ambo i lati si accorse di facile stanchezza negli arti inferiori, senza dolori lancinanti, che si andò rapidamente aggravando accompagnandosi poi ad atassia che in pochi giorni sul finire del luglio gli rese del tutto impossibile il cammino. Nell'agosto l'atassia si estese dagli arti inferiori al tronco, alle braccia.

Tratto tratto ha dolori trafittivi agli arti specie alle dita delle mani e ha disturbi nella minzione (fu usato due volte il catetere). Venne fatta cura intensiva di gr. 6 di Neosalvarsan, composti mercuriali; iniezioni di stricnina ma senza alcun risultato. Fece anche cure iodiche.

Esame dei visceri negativo.

Esame del sistema nervoso: Pupilla sinistra lievemente poliedrica con fotoreazione alquanto torpida; buona aereazione alla convergenza. Nulla a carico dei nervi cranici. Riflessi degli arti superiori aboliti eccetto quello triplice a sinistra: addominali presenti; patellari e achillei aboliti: il riflesso plantare è in costante accenno a Babinski a sinistra. Senso di posizione assai leso alle mani specie alle dita; per gli arti inferiori esso è scomparso anche per le grandi articolazioni.

Pallestesia lievemente diminuita ai polsi, specie al destro, abolita negli arti inferiori, diminuita alle spine iliache anteriori sup., diminuita meno gravemente alle coste e allo sterno. Ostereognosia non però assoluta da ambo i lati: ipoestesia tattile in corrispondenza del palmo delle mani, della seconda, terza, quarta costa anteriormente e bilateralmente e del dorso dei piedi. Ipoestesia dolorifica sulle stesse zone ma meno estesamente.

Motilità: paresi notevole degli arti superiori; più spiccata agli inferiori. Dinamometria mano destra 20; mano sinistra 10. Ipotonia agli arti inferiori.

ipotrofia lieve, atassia gravissima. Atassia grave specie a destra nel movimento dito-naso: evidente dismetria. Muscoli e tronchi nervosi assai dolenti alla palpazione.

Articolazione coxofemorale sinistra ingrossata e dolente.

Nei giorni successivi vi sono state parestesie alla regione scapolare sinistra irradiantesi di lato e verso la regione cardiaca. Tenesmo vescicale e anale; sensibilità alle mani in continua diminuzione; dolori lancinanti alle articolazioni, peggioramenti dei fenomeni articolari, tumefazione del ginocchio destro e ballottamento della rotula. I movimenti di flessione ed estensione degli arti inferiori sono poco estesi mentre quelli degli arti superiori sono più liberi di prima; assai spiccata ipotrofia ai piccoli muscoli delle mani specie dei musculi del tenar in ambo i lati. Al loro esame elettrico non si rileva R.D. ma solo diminuzione lieve della eccitabilità.

Al 30 ottobre notevole rialzo termico che va più tardi scomparendo per ricomparire ogni tanto.

Il 9 novembre la Wassermann nel sangue è negativa. Successivamente appare alla palpazione una globosità all'addome, rotondeggiante della grossezza di circa una noce, dolente che si ripete alla stessa guisa su altri punti dell'addome. Il reperto rimane invariato dopo scariche alvine. Più tardi la sintomatologia va accentuandosi, compaiono forti dolori, catarro diffuso bronchiale, polso piccolo e il paz. muore il 10 dicembre dello stesso anno.

L'esame oculare eseguito il 24 nov. dà cataratta secondaria a distacco di retina all'occhio destro mentre al sinistro vi è coroidite atrofica disseminata, stafiloma postico, atrofia parziale secondaria del nervo ottico; refrazione: miopia di oltre 25 diottrie.

La Wassermann sul LIO., eseguita il 5 agosto, è debolmente positiva. Nonne positiva; Noguchi positiva; linfociti 3 per campo.

La radiografia mostra artrite cronica anca bilaterale sopratutto a sinistra.

Diagnosi clinica: atassia acuta probabilmente di natura tabetica.

Diagnosi anatomo-patologica: calcolosi renale a destra con pionefrosi gravissima: midollo con degenerazione dei cordoni posteriori e a fresco, forse qualche fatto nei laterali.

Esame istologico: Si prelevano alcuni pezzetti della regione frontale ascendente e parietale ascendente: fissazione in alcool e inclusione in celloidina per il Nissl. Così pure dei segmenti di midollo nelle sue varie regioni: a queste si applicano i metodi di Cajal, Weigert, Pal, Marchi, van Gieson, Nissl.

I preparati al Nissl non denotano alterazioni apprezzabili della tigroide; solamente qualche fatto lieve di ipoplasia cellulare in corrispondenza delle cellule gangliari delle corna anteriori del midollo lombare.

Al Cajal del midollo cervicale al sacrale le fibrille elementari non sono alterate, la loro struttura è invariata nè alcuna delle rispettive regioni midollari ha perduto la sua fisionomia.

Al van Gieson nelle stesse regioni non si notano alterazioni da parte dei vasi del tessuto di sostegno, del connettivo e delle fibre collagene: sebbene non sia stato usato un metodo elettivo per la nevroglia; pure al van Gieson essa si presenta uniformemente normale. Non si sono viste infiltrazioni cellulari perivasali.

Al Marchi nei tagli in serie si osserva che dalla regione cervicale, con distribuzione omogenea sono presi i cordoni posteriori, i fasci piramidali incrociati; i cerebellari diretti, i fasci Gowers in entrambo i lati simmetricamente. In corrispondenza della zona di Lissauer, delle radici posteriori, della zona cornu commissurale non si vedono fatti di alterazioni a carico delle guaine mieliniche.

Al Weigert e al Pal, nelle medesime zone degenerative descritte sopra, si osservano che i suddetti fasci sono completamente scoloriti, solo si vede che le maggiori lesioni sono a carico della regione lombare.

Diagnosi istologica: degenerazione combinata pseudo-sistematica (sclerosi combinata).

Caso II. — B. C., di anni 58, coniugato, di Bassano Veneto. Entra in reparto il 6-9-1924. Nulla nel gentilizio e nell'anamnesi remota. Lieve blenorragia e ulcera venerea in gioventù: discreto fumatore e modico bevitore. Circa 5 anni fa presentò disturbi disurici con difficoltà di minzione, bruciori, urine torpide e residuo. Venne poi operato per sospetta calcolosi uretrale destra ma i disturbi continuarono con dolori al fianco destro; febbriciattole serali; negli ultimi tempi sopraggiunsero anche fatti di anemia grave. Vennero eseguiti tre esami del sangue:

21-5-24. — Gl. rossi: 1.585.000; Gl. bianchi: 3.400; Emoglobina al Sahli: 45-56; Indice emoglobinico: 1,5.

17-6-24. — Gl. rossi: 1.850.000; Gl. bianchi: 3.400; Emoglobina al Sahli: 55-68; Indice emolitico: 1,8.

21-7-24. — Gl. rossi: 2.080.000; Gl. bianchi: 3.400; Emoglobina al Sahli: 60-75; Indice emolitico: 1,29.

Reazione di Wassermann eseguita il 15-7-24 nel sangue negativa.

Esame obbiettivo. Stato di nutrizione scadente, marcato pallore della cute e delle mucose visibili, capo mobile, non punti dolenti. Al torace suono di scatola sulle regioni laterali e verso le basi polmonari: margini mobili discretamente; respiro aspro su tutto l'àmbito con qualche crepitio. Fuori: itto nel quinto spazio intercostale un po' all'esterno della emiclaveare: margine destro a circa due cm. della marginale destra sternale: toni ritmici, cupi, deboli, lontani; primo tono accompagnato da un soffio lieve, debole, percepibile su tutti i focolai. Addome globoso; sventramento post-operatorio alla regione iliaca destra; fegato normale, la milza si palpa nelle profonde inspirazioni, debordante per circa una o due dita trasverse. Negativo l'esame linfatico. Radioscopia toracica: ombra dell'arco aortico notevolmente aumentata di volume e di intensità: molto evidente il tratto discendente dell'arco, molto sporgente il cappuccio aortico; aumento del diametro cardiaco trasverso, punta abbassata e lateralizzata. Spazio retrocardiaco ridotto. Pulsazioni notevolmente vibrate: un poco ingrandita la polpa epatica, margini regolari. Lo stomaco appare alquanto obliquato verso a destra a margini netti, un poco spostabile nella porzione piloro-duodenale che appare proiettata sul bordo epatico inferiore. Diagnosi: aortite.

Esame del sistema nervoso. Pupille eguali con foto-oculomozione normali; il V e il VII integri. I riflessi degli arti superiori sono deboli: quelli degli arti inferiori tutti presenti ma un po' deboli; Babinski bilaterale. Motilità attiva normale, così pure quella passiva. Atassia degli arti superiori e degli arti inferiori nelle prove dito-naso e tallone-ginocchio. Sensibilità superficiale discretamente conservata; lesa invece quella profonda, sia per quanto riguarda il senso di posizione sia la stereognosi. A destra la ostereognosi è evidente, a sinistra meno. La sensibilità vibratoria negli arti inferiori scomparsa, ricompare solamente attenuata alle ultime costole, non dolori spontanei alla pressione; accenno a Lasègue bilaterale.

Deambulazione assai difficile per la spiccata atassia.

10-9-24. — Esame del sangue: Gl. rossi: 1.260.000; Anisocitosi, poichilocitosi, policromatofilia; Gl. bianchi: 1.800; Emoglobina al Sahli 48.

Polso 80. Pressione al Pachon 110 Mn. Al 19 settembre l'esame oftalmoscopico dà papille grigiastre, fondo oculare di colorito normale; non emorragie nè chiazze di atrofia. In seguito compaiono dolori malleolari, edema lungo i margini esterni del piede; tenesmo vescicale. I riflessi rotulei si sono maggiormente accentuati, uno spiccato Babinski bilaterale.

Muore il 18-10-1924.

Diagnosi clinica: anemia grave progressiva, mielite funicolare (sclerosi pseudosistematica).

Diagnosi anatomo-patologica: notevole anemia dei tegumenti; pachimeningite interna emorragica, leptomeningite cronica; pachimeningite produttiva cronica specifica: sclerosi midollare. Splenomegalia lieve. Fegato siderotico: midollo osseo roseo. Anemia dei visceri interni. Edema polmonare cospicuo.

Ipertrofia prostatica: vescica a colonne con atrofia degenerativa del rene destro e ipertrofia compensativa del rene di sinistra.

Esame istologico. Anche qui, come per il caso primo, si preleva qualche pezzetto delle frontali e parietali ascendenti e si trattano al Nissl; per le regioni cervicale, dorsale, lombare, sacrale si tagliano delle fettine qua e là; tutte si trattano col metodo al Nissl, al van Gieson, al Weigert, al Pal solamente.

Al Nissl, nè al cervello nè al midollo nulla di notevole.

Al van Gieson non si notano fenomeni a carico del tessuto di sostegno, i vasi sono integri nè si vedono emorragie, trombosi, elementi infiltrativi. La nevroglia appare indenne.

Al Weigert e al Pal nei tagli in serie del midollo cervicale non si notano altri fasci degenerati all'infuori dei posteriori: le radici, come pure la zona di Lissauer e il residuo del cordone posteriore indenni.

Nel resto del midollo alle lesioni dei fasci di Goll e di Burdach si aggiungono quelle dei fasci piramidali incrociati: ciò da un lato e dall'altro del midollo.

Nessun altro fascio è intaccato.

Diagnosi istologica: tabe combinata.

Caso III. — C. A., di anni 23, calzolaio, di Niguarda: entra l'11 novembre 1925 in reparto.

Nulla di notevole da parte del gentilizio: nessuna malattia pregressa. Lues quattro anni fa per la quale fu curato per il periodo di un anno. Da circa un mese ha cominciato ad avvertire senso di pesantezza all'arto inferiore sinistro, senso di formicolio, deambulazione notevolmente difficoltata, in questo ultimo tempo riesce penosamente a stare in piedi. Accusa alla fronte e al labbro superiore parestesie lievi che al paz. fanno sembrare le suddette parti come ingrossate. Contemporaneamente sono comparsi disturbi visivi a carico specialmente dell'occhio sinistro.

Esame generale: nulla di interessante all'infuori di una micropoliadenia.

Esame speciale: anicoria pupillare S., maggiore della D. Fotoreazione a S. appena accennata, a destra buona. Accomodazione torpida a sinistra. Paresi bilaterale del VI paio: scosse nistagmiformi ai quadranti esterni. Riflessi agli arti superiori deboli: addominali presenti ma migliori i destri: i cremasterici assai deboli specie a destra: rotulei assenti, achillei assenti: plantari vivi. Atassia spiccata nei movimenti del calcagno e ginocchio così pure staticamente. Non si differenzia molto ad occhi aperti e ad occhi chiusi. Romberg spiccatissimo: deambulazione atassica più marcata a sinistra.

Zona di ipoestesia all'arto inferiore sinistro specie dal ginocchio in giù.

Per la termica il freddo è percepito normale ovunque: il caldo invece con notevole difficoltà e incertezza e spesse volte non percepite affatto in rapporto alla gamba e al piede sinistro: la dolorifica a destra differenzia lieve nella gamba a favore della faccia interna della stessa; a sinistra nell'arto inferiore non si rilevano differenze spiccate fra un lato e l'altro benchè risulti una differenza in toto in meno rispetto all'altro lato: quanto alla vibratoria sinistra la percezione, per quanto brevissima, avviene soltanto all'altezza della spina iliaca anteriore sup. mentre al ginocchio e malleolo non si ha nessuna percezione. A destra la pallestesia è presente già in rapporto all'alluce benchè di durata alquanto breve. Il senso di posizione è abolito per l'alluce sinistro, spesse volte erroneo per quello di destra dove è, del resto, meglio percepito: a sinistra esiste spesso anche abolizione al piede.

Riassumendo alcuni dati più importanti della cartella clinica si nota che al 24 novembre vi è lieve difficoltà della minzione, qualche giorno dopo il senso di posizione è leso anche all'articolazione coxo-femorale sinistra: al 1° dicembre senso di stritura a fascia dell'addome, più tardi parestesie più accentuate agli arti inferiori.

Eseguito un esame di controllo il 1° febbraio, dopo una cura antiluetica a base di NEO. I. C. I. si può dire che il Paz. dopo quattro mesi di cura spe-

cifica e di rieducazione alla Fraenkel è migliorato del reperto pupillare, per la sensibilità subbiettiva tattile e obbiettiva, per la dolorifica, per la atassia statica e dinamica dei movimenti degli arti inferiori. Peggiorato per ciò che riguarda le scosse nistagmiformi, la batiestesia, la pallestesia.

Diagnosi clinica: atassia acuta in luetico di tipo tabetico.

Gli esami speciali praticati:

Negativo quello del fondo oculare.

Wassermann nel sangue positiva, nel liquido negativa.

Nogouchi positivo. Nonne incerto. Pandy positivo. Weichbroud negativo.

Benzoino: 000002222100000.

Riassumendo lo studio di questi tre casi, dei quali i due primi con reperto istologico, possiamo dire che in essi c'era di comune un sintoma apparso in breve volgere di tempo: la atassia ad andamento acuto. In essi gli altri dati neurologici si assomigliavano per ciò che riguarda la sensibilità; nel terzo i fenomeni piramidali non esistevano. Un altro dato importante avevano in comune, ed è la etiologia sifilitica. Nè mi sembra si possa negare tale infezione per il secondo caso in cui è vero che la Wassermann nel sangue era negativa ma noi trovammo anche una aortite. una pachimeningite produttiva cronica specifica e nell'anamnesi un'ulcera venerea.

A tale genesi, capace di determinare quadri abbastanza analoghi ma differenti dal punto di vista anatomo-patologico, si devono aggiungere, per i due primi casi nella compartecipazione al processo cordonale, anche lo stato fisico che in uno esisteva una gravissima pionefrosi, nell'altro uno stato discrasico dell'ematopoiesi. Vi sarà stato anche il contributo di quel localizzatore fatale di ogni malattia che è il terreno costitutivo di un determinato organo o sistema: nel nostro caso una minore capacità di resistenza del tessuto nervoso. Noi fummo deviati dalla giusta diagnosi dinanzi al caso dell'atassia acuta: al tavolo anatomico nel primo caso trovammo lesi simmetricamente in tutto il loro decorso i cordoni posteriori, quelli pir. incrociati, i cerebellari diretti, i fasci di Gowers: nel secondo verso il midollo dorsale, oltre ai cordoni posteriori già lesi a livello del midollo cervicale, quelli pir. incrociati: in quello si tratta di una degenerazione combinata pseudosistematica, in questo di una tabe combinata. E per entrambi solamente fatti degenerativi e non infiammatori. Casi simili a questi nella letteratura in rapporto all'atassia acuta non ne ho trovati.

Il Bevacqua parla di sindrome del Pansini e riporta il suo caso, come vedemmo alla forma del Bechtereff, Norne: il Leyden trova focolai multipli di encefalo mielite acuta con esito in sclerosi. Ebstein dalla sua autopsia trovò numerosi focolai di distruzione di colorito giallastro nella midolla spinale e nel bulbo, i quali, in ultima analisi non erano che focolai di sclerosi: nella midolla spinale trovò alterazioni dei cordoni laterali e in qualche punto dei cordoni anteriori.

Il Levi Valensi riferisce a mielite con focolai disseminati.

Loibe notò alterazioni tossiche in corrispondenza dei cordoni superiori spinali. Dana vide lesioni arteriose senili e sifilitiche dei vasi posteriori della midolla spinale che portano sia ostruzione sia emorragia, col solito processo

reattivo: inizialmente si avrebbe una turba vascolare nella regione posteriore della midolla del genere suddetto.

Il Davidenkoff non trova nessuna lesione della midolla, le alterazioni dell'encefalo erano più pronunciate e rivelavano le caratteristiche lesioni diffuse di origine traumatica: nessuna lesione a focolaio onde supporre alterazione tossica del sistema nervoso e perciò non legata a lesioni anatomiche. Preobajenski dubita del passaggio della atassia acuta alla sclerosi disseminata vera. Davindenkoff ancora con altre ricerche non constatò dei focolai multipli circoscritti infiammatori nè placche di sclerosi nel cervello, nel bulbo, nella midolla per cui egli imputa la sintomatologia ad alterazioni tossiemiche del cervello per impregnazione di tossine. Morichan a sua volta pensa a lesioni infiammatorie leggere per cui deduce essere l'atassia in rapporto con tossinfezione. Guinon accosta l'atassia acuta per patogenesi alla malattia di Heine-Medin, mentre Français trova il liq. normale e il Seanger una encefalite evidente estesissima agli emisferi cerebrali.

Il Marino suppone una lesione degli ammassi gangliari laddove il Gioseffi pure nel suo caso, simile a quello di Henoch, è del parere che si tratti di semplice origine nervosa: il Breyman dice che si è cercato invano una lesione del cervello, del cervelletto, del nastro di Reyl, dei talami ottici mentre sarebbe più opportuno di riferire la lesione ai nervi periferici. Lo Swartz rileva, nel suo caso (trauma), liquido giallo scuro e ammette la esistenza di focolai distruttivi multipli sparsi nel cervello e midollo spinale. I casi poi di Gowers, Tompson, Williamson non sono che di tabe dorsale con inizio rapido.

Ampiamente Adamkiewicz vide lesioni dei vasi ma non residenti nelle colonne posteriori onde aggiunge che l'atassia acuta non tabetica è una manifestazione di sifilide spinale o di lesioni arteriosclerotiche: l'atassia acuta bulbare o bulbo-cerebellare si verificherebbe come conseguenza di una malattia acuta infettiva e sarebbe per solito il principio di una forma di sclerosi multipla e l'atassia acuta neuritica il risultato di una neurite multipla di tipo sensoriale per avvelenamento. I due casi di Lâthsye presentavano all'autopsia mielite, sclerosi spinale.

Dalla sintesi di tutti questi reperti uniti ai nostri noi pensiamo che non possiamo essere unicisti nel considerare il quadro dell'atassia acuta. Da nessun punto di vista. Ogni A. ha il suo singolo reperto che non è lecito generalizzare purchè non si voglia addivenire a una inversione di valori e a una dissonanza di quadri nosologici. Ogni lesione del neurasse può per qualsiasi causa patogenetica produrre l'atassia acuta e noi abbiamo visto come questa passi da uno stato puramente funzionale a uno più grave tossico e più in là ancora a uno prettamente organico.

All'ingrosso la classificazione per sede può essere comoda ma in realtà essa non corrisponde alle nostre esigenze. Se c'è un criterio base per creare un nuovo quadro clinico, quello cioè dell'atassia acuta, questo è l'anatomo-patologico: il clinico è insufficiente. Sinora per quello mancano numerose prove di controllo e quelle che possediamo sono quanto mai discordi fra loro. Quale

rapporto ci sia fra la nostra tabe combinata, la nostra sclerosi pseudo-sistematica, per es., e le lesioni tossiche di Davidenkoff o quelle arteritiche di Dana, ecc., per unificare la nostra sindrome con quelle; unicamente per il fattore « atassia acuta » io non lo trovo. Piuttosto non ci sarebbe da meravigliarsi se in avvenire con esame sistematico di ogni atassia acuta guaribile e non guaribile trovassimo realmente un rapporto in questi termini: lues e degenerazioni cordomali del tipo da me descritte.

E con quale incertezza gli AA. giudichino sulla manifestazione dell'atassia acuta basterebbe riferire che Guillain e Decourt si domandano se essa non potrebbe essere una forma curabile di sclerosi a placche e quest'ultimo persino si pone la questione se l'encefalite sia capace di realizzare un quadro di atassia acuta.

Sul nostro terzo caso poi dove ponemmo il diagnostico di atassia acuta in luetico tipo tabetiforme e non di tabe, mi soffermerò brevemente in quanto che sulle atassie acute da tabe è uscito di recente un lavoro del su citato Decourt. Molto chiaro, molto acuto, molto obbiettivo. Peccato solamente che esso non porti un materiale di autopsia. Sta di fatto che una delle caratteristiche dell'atassia acuta da tabe è l'insediarsi rapidissimo; il raggiungere il suo acme in due o tre giorni e il suo miglioramento è manifesto dopo qualche settimana, talora dopo qualche giorno, mentre i segni fondamentali della tabe non scompaiono. L'Argyll Robertson non è criterio sufficiente per la diagnosi, esso può anche non esserci. Essa è rara ma la dobbiamo ammettere. Nel nostro caso l'esordire fu più lento: l'atassia stentava a scomparire, la età stessa non è la più frequente e nei casi del Decourt uno solo aveva 26 anni e quello di Perisson e Alyouanine 28. La Wassermann nel liquor non è dato sufficiente bensì la linfocitosi e le altre reazioni umorali. E nel nostro caso non vi era una assoluta reazione umorale da condividere la ipotesi dell'autore che si trattasse di una *poussée* infiammatoria tale da spiegare i fenomeni presentatisi, ed è un dato di una certa importanza la negatività della Wassermann.

Ecco dunque le ragioni che ci hanno indotto a diagnosticare atassia acuta in luetico e non atassia acuta da tabe.

Concludendo: abbiamo presentato tre casi di atassia acuta in soggetti affetti da precedenti luetici. In due ai fenomeni di alterata sensibilità vi erano fatti piramidali: le lesioni di due di essi erano di natura degenerativa primaria e propriamente si trattava di una sclerosi pseudosistematica e di una tabe combinata; nel terzo di una sindrome tabetiforme.

Affermiamo dallo studio di essi e da quello attraverso la letteratura sulle atassie acute che, fino ad oggi, non vi sono dati sufficienti nè etiologici nè clinici nè anatomo-patologici i quali sostengono un quadro nosologico a sè di atassia acuta che ogni singolo A. ha il suo particolare caso sia dal lato obbiettivo che interpretativo; che l'atassia acuta è l'esponente di quadri morbosi quanto mai diversi e che essa deve passare in seconda linea tutte le volte che noi riusciamo a trarre dalla fenomenologia sintomatica il concetto che si ab-

bia a fare con una malattia più o meno ben determinata. Così una atassia acuta tabetica è tabe come una atassia acuta da una ipotetica forma di Heine-Medin rimane sempre una poliomielite anteriore.

Ultimato a Venezia il 25 luglio 1927.

BIBLIOGRAFIA.

MARINA. *Ancora sulla questione perchè un ammalato di atassia acuta abbia potuto nuotare benissimo.* Policlinico, Sez. prat., fasc. 37, 10 sett. 1916.
GUINON. *Encéphalite et ataxie aiguë.* Arch. de médec. des enfants, 1914, n. 8.
DEJERINE. *Sémiologie des affections du système nerveux*, 1914.
GILBERT et THOINOT. *Maladies de la moëlle épinière*, vol. XXXIV.
MARINO A. *Sopra un caso di paralisi postdifterica e pseudo-atassica consecutiva.* La Pediatria pratica, a. 2. n. 10, ott. 1925.
MORICHAN, BEAUCHANT, FREY et HAMEIX. *Un caso d'ataxie aiguë pendant la convalescence d'une rougeole.* Rev. Neur., 1916, II, p. 276.
MURRI L. *L'atassia nel cammino e nel nuoto.* Estr. dalla Rif. Med., a. XXXI, n. 37.
PRÉOBRAJENSKY. *Sur l'ataxie aiguë.* Société de Neurologie et de Psychiatrie de Moscou. Séance du 18 févr. 1905.
SCARONI. *Raro caso di pseudo-atassia cerebellare da elmintiasi.* Stabilimento di Arti Grafiche Mani. Schio, 1925.
SCHULTZE. *Sulla atassia cerebellare acuta.* Arch. f. Psych. u. Nerv., Bd. 45, H. 2, 1907.
SCHWARZ. *Sull'atassia acuta.* Deutsche Zeitschr. f. Nerven., Bd. 34, H. 5 e 6, 1908.
ID. *Atassia acuta traumatica.* St.-Petersburger mediz. Woch., 1908, n. 46.
SILVESTRI TORINDO. *Ataxie aiguë; ataxie, abasie consécutive à une angine non diphtérique.* Gazz. degli Osped. e delle Cliniche, 1905.
OPPENHEIM. *Trattato di malattie nervose*, 1913.
MÜLLER. *Trattato di Medicina Interna del* MOHR e STAEHELIN, pag. 152, 1924.
LEUBE. *Diagnosi differenziale delle malattie interne*, 1920.
LEVI-VALENSI. *Diagnostic Neurologique*, 1925
VALDÈS LUCIANO. *Considerazioni su un caso di atassia acuta spinale non tabetica.* Revista medica Cubana, t. III, n. 1, p. 3, 18 giugno 1903.
FRANCAIS. *Ataxie acute.* Rev. Neurolog., 1917, II, p. 367.
FILATOFF. *Sulla atassia acuta nell'infanzia.* Arch. f. Kinderk., vol. XXV, fasc. 1, 27.
LÂTHSYE. *L'atassia acuta cerebrale e cerebrospinale.* D. Zeits. f. Nerv., XXII, Bd. 3, 4 H.
GIOSEFFI. *Un caso di atassia acuta infantile di origine insolita.* Gazz. degli Ospedali e delle Cliniche, 1907, 15 dic., pag. 1584.
FÉLIX e ROSE. *Un caso di atassia dei quattro arti e del tronco da turbe del senso delle attitudini, sintoma residuale di una commozione cerebrale.* R. N., a. XXVI, n. 4, 1919.
DAVIDENKOFF. *Contributo allo studio dell'atassia acuta cerebrale.* L'Encéphale, a. V, n. 1, pag. 45, 65, 10-1-910.
ID. *Contributo allo studio dell'atassia acuta di Leyden-Westphal.* Thèse de Saint-Pétersbourg, 1911.
ID. *I dati nuovi sulla atassia di Leyden-Westphal.* Giornale russo neurologico di S. S. Korsakow, 1915, n. 1.
DANA. *Atassia spinale acuta non tabetica e suoi rapporti con le altre forme di atassia acuta.* New-York med. Journ., 20 aprile 1901.
ID. *Atassia spinale acuta non tabetica.* Riforma Medica, a. 1901, pag. 529.
CROZER GRIFFITH. *Atassia cerebellare acuta nei bambini; un caso con completa e rapida guarigione.* Amer. Journ. of med. Sciences, genn. 1916.
COMBY. *Atassia cerebellare presso i bambini.* Arch. de méd. d. enf., 1914, n. 5.
CLAUDE e SCOEFFER. *Atassia acuta.* Rif. medica, 1911, pag. 384.
CHARLES BURR. *Demenza cronica, atassia cerebellare con convulsioni epilettiformi presso un giovane; consecutiva a un episodio ptomainico da ingestione di conserve di salmone.* The Journ. of the Amer. med. Assoc., vol. LXII, n. 22.
BREYMAN. *Dell'atassia acuta.* Deut. Zeit. f. Nervenkk., 5-6, 1907.

BATTEN. *Atassia acuta dovuta ad encefalite cerebellare.* Società Clinica di Londra. Seduta del 29 ott. 1904.
LEYDEN. *Ver langsampte motorische Leitung.* Virch. Arch., Bd. 45, 1868.
WESTPHAL. *Ueber eine Affection des Nervensistems nach Pochem und Tiphus.* Berlin Klin. Woch., 1872, n. 47.
ID. In Archiv. für Psychiatrie, etc., 1872.
POLLARD. Lancet, 1872.
EBSTEIN. Deut. Arch. f. Klinische Medizin, Bd. X.
TAYLOR. Guy's Hospital Deports, vol. LIII, pag. 45, 1896.
PICK. *Atassia.* Gulemburg's Beabencyklopädie.
LEYDEN. *Ueber acute ataxie.* Zeitschr. f klin. Med., Bd. XVIII, p. 576, 1891.
LEYDEN u. STABARTZ. Renvers charité Annalen, 1890.
LENHARTZ. *Beitrag zur Kenntniss der acuten coordinations etc.* Berl. klin. Woch., 1883.
ALLBUTT. *Malattie del sistema nervoso,* vol. I, pag. 843.
TAYLOR. *Manuale di Medicina Interna,* pag. 247.
BROUARDEL et GILBERT. *Trattato di Medicina,* vol. IX, pag. 560.
NOTHNAGEL, LEYDEN-GOLDSCHEIDER. *Speciche Pathologie und Therapie.* Bd. X, 1903.
BEVACQUA. *Sindrome cerebellare da malaria acuta con anartria (Sindrome di Pensini) e atassia centrale acuta di Leyden.* Rif. Med., 1908, 14 dic.

Milano, gennaio 1927.

III.

POLICLINICO UMBERTO I — VI PADIGLIONE

Medico Primario: Prof. G. PANEGROSSI.

Sopra un caso di tumore del lobo frontale sinistro.

Dott. VITTORIO CANTALAMESSA, aiuto.

Nello studio delle localizzazioni cerebrali il lobo frontale occupa certo ancora un posto meno privilegiato rispetto ad altre porzioni dell'encefalo le quali molto spesso offrono segni che permettono di localizzare, e qualche volta con estrema precisione, un determinato processo morboso. Le affezioni del lobo frontale invece o, per essere più esatti, del lobo prefrontale (quella massa cerebrale cioè che è posta dinanzi al giro frontale ascendente) presentano molto spesso una sintomatologia scarsa, piuttosto vaga e in molti punti ancora controversa. E non si può negare che se sintomi indiretti e la possibilità di escludere altre porzioni dell'encefalo non ci aiutassero, accadrebbe molto più spesso di quello che non accada di fare la diagnosi solo al tavolo anatomico.

Mosso quindi dalla considerazione che in un argomento come questo ogni contributo, per quanto modesto, non sia inutile, credo opportuno rendere noto un caso di tumore del lobo frontale nel quale la diagnosi clinica è stata perfettamente confermata dall'autopsia.

Espongo subito il caso:

S. C. di anni 45. Contadino.

Entra in reparto il 25 Novembre 1926. Ammogliato con donna apparentemente sana che ha avuto 6 gravidanze a termine con figli tuttora viventi e sani, e nessun aborto. Eredità negativa. Nega lues ed altre malattie veneree. Modico bevitore e modico fumatore.

Circa 25 anni or sono contrasse malaria. Non ha sofferto di altre malattie notevoli ed è stato sempre bene fino a circa un mese addietro. In quest'epoca ha cominciato a soffrire di mal di capo che non ha avuto in seguito remissione, ma si è andato anzi progressivamente aggravando. Il dolore è soprattutto intenso alla regione frontale. Il paziente inoltre accusa diminuzione della vista, senso di vertigine, spesso vomito. Non ha mai avuto scosse convulsive. Non febbre. Le condizioni psichiche sono, a detta dei famigliari, profondamente decadute: il paziente spesso è disorientato e confuso. Alvo, diuresi e minzione regolari.

E. O. — Condizioni generali discrete. Decubito indifferente. Cute bruna, non edemi, non efflorescenze, non cicatrici. Mucose visibili piuttosto pallide. Costituzione scheletrica regolare. Nutrizione buona. Masse muscolari bene sviluppate e toniche. Scarse ghiandole dure piccole mobili indolenti si palpano nelle comuni stazioni; gangli epitrocleari. Lingua umida, leggermente patinosa. Faringe nulla. Temperatura, respiro normali. Polso 60, ritmico, di media ampiezza e pressione. Nulla di notevole all'esame degli organi del torace e dell'addome.

Sistema nervoso. — Oculomozione (esame mono e binoculare) normale. Assenza di nistagmo. Nulla all'ispezione dei muscoli mimici. Nulla a carico della lingua e del velopendolo. Masticazione e deglutizione normale. Nulla a carico del linguaggio formale. Nulla all'ispezione ed all'esame della motilità passiva e attiva del collo e del tronco. Nulla di notevole all'ispezione degli arti superiori e nulla all'esame della loro motilità passiva e attiva: il paziente può eseguire tutti i movimenti, anche i più fini. La forza muscolare però è leggermente diminuita nell'arto superiore destro: facendo chiudere gli occhi al paziente e nello stesso tempo protendere le mani come nella posizione di chi giura, si nota, dopo un certo tempo, che la mano destra tende a flettersi e che tutto l'arto superiore destro tende lentamente a portarsi ad un livello più basso del sinistro.

Nulla di notevole si nota all'ispezione ed all'esame della motilità passiva ed attiva degli arti inferiori: anche qui però apparisce evidente e costante una certa diminuzione della forza muscolare a carico dell'arto di destra: difatti con la manovra raccomandata da Mingazzini, come per gli arti superiori, invitando il paziente, in decubito dorsale, a tenere le gambe divaricate, estese e sollevate dal piano del letto, si osserva sempre che l'arto destro è il primo ad abbassarsi. Del resto questa diminuzione della forza muscolare di entrambi gli arti di destra si constata anche opponendo resistenza ai diversi movimenti attivi ordinati al paziente. Non adiadococinesi, non asinergie, non dismetria. Romberg presente: il paziente tende a cadere verso destra. La deambulazione si compie ad arti divaricati, è incerta, leggermente barcollante e ricorda l'andatura cerebellare. Nessun disturbo a carico degli sfinteri.

I riflessi tendinei e periostei sono presenti e vivaci d'ambo i lati, ma un pochino più vivi a destra. Non clono del piede nè della rotula. Alluce plantare bilaterale. Addominali e cremasterici presenti. Le pupille in media dilatazione sono eguali e reagiscono alla luce ed all'accomodazione. Riflessi congiuntivale e corneale pronti d'ambo i lati.

Sensibilità: non si provoca dolore con la pressione esercitata sui tronchi nervosi, sui punti di Valleix, sulle docce paravertebrali e sulle apofisi spinose: dolente invece è la percussione del cranio in corrispondenza della regione frontale sinistra, in prossimità del parietale. Nulla di notevole a carico della sensibilità obbiettiva superficiale e profonda.

All'esame dei sensi specifici nulla di notevole all'infuori di una certa diminuzione bilaterale del visus. Nulla all'esplorazione del campo visivo. Disgraziatamente non è stato eseguito subito l'esame dell'olfatto ed in seguito,

dato il rapido decadimento psichico del paziente, questa ricerca non ha dato risultati attendibili.

Linguaggio sostanziale: il paziente comprende le domande, eseguisce i comandi, sa denominare gli oggetti più comuni che gli vengono mostrati, ripete bene le parole, parla spontaneamente. Il paziente può leggere molto stentatamente, ma anche in condizione di perfetta salute pare non sapesse fare di più.

Esame delle prassie: nulla di notevole.

Esame psichico: il paziente che prima di ammalarsi appariva uomo normalissimo, laborioso e tranquillo, al momento dell'esame, pur rispondendo a tono a molte domande semplici che gli vengono rivolte, si mostra disattento, apatico, incurante, disorientato: non sa dire dove si trova, non ricorda la sua professione, non ricorda una quantità di particolari inerenti alla sua vita familiare, non sa dire quanti figli ha, non ricorda il loro nome.... spesso poi ride di queste sue amnesie, di questi suoi errori. Non è affatto angustiato e per quanto la cefalea lo faccia evidentemente soffrire e lo obblighi a portare spesso la mano al capo, pure dice di sentirsi bene, di non avere nulla, di volere andare a casa. Il paziente è tranquillo, rimane sempre a letto, è indifferente a tutto ciò che lo circonda, non chiede nulla, spesso si addormenta.

Ricerche speciali.

R.W. nel sangue negativa.

Puntura lombare: si estraggono circa 10 cc. di Liquor limpido, incolore, che fuoriesce a gocce molto ravvicinate (150 gocce circa al minuto). Nonne negativa. Pandy negativa. Albumina 0,25 ‰. Sedimento: rari linfociti. R.W. negativa. Benzoino: 000000120000000 C.

Esame oftalmoscopico: papilla da stasi bilaterale, ancora appena accennata in OD, intensa in OS, ove assieme ad una considerevole prominenza dei bordi papillari si riscontrano anche chiazze emorragiche.

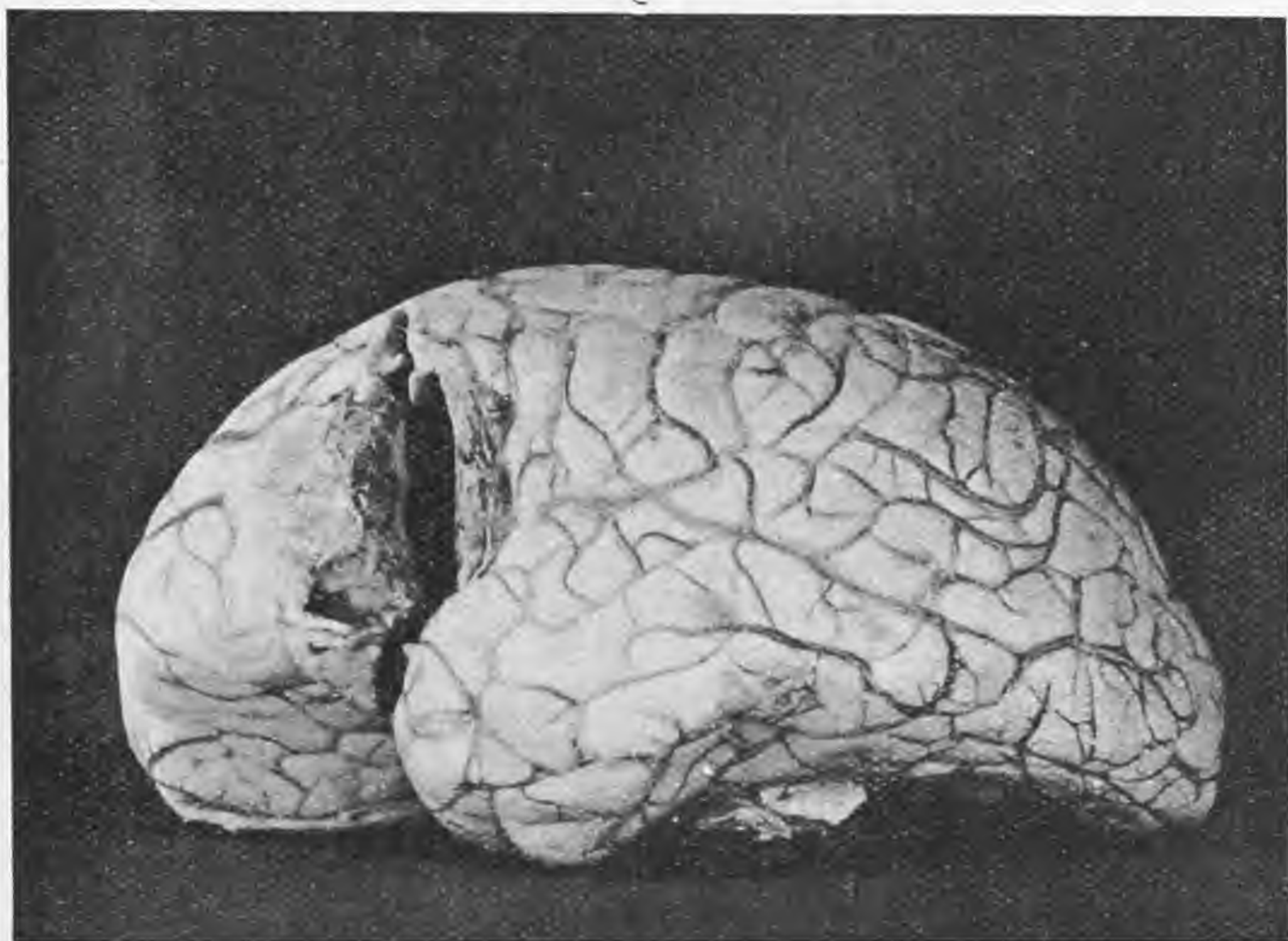
Esame delle urine negativo.

Esame morfologico del sangue: nulla di notevole.

Decorso. — Le condizioni generali vanno progressivamente peggiorando. Il decadimento dello stato psichico è sempre più accentuato. Persiste continua e senza remissione la cefalea. Spesso vomito. Persiste anche, ma non si accentua, il lieve deficit degli arti di destra. Mai fatti convulsivi. Mai febbre. Il paziente diviene sempre più apatico, sonnolento, e cade in uno stato di vero e proprio torpore. Reagisce solo con scarsi e lenti movimenti di difesa e contrazione dei muscoli mimici agli stimoli dolorosi e alla percussione sulla regione parieto-frontale sinistra. Muore in coma: 29 Gennaio 1927.

Quanto alla cura, nonostante che l'anamnesi, la R.W. nel sangue e nel Liquor e l'esame completo del liquor fossero contrari ad una infezione luetica, si è voluto in principio tentare una cura specifica mercè iniezioni di calomelano (da 0.05). Ma poichè il paziente non ne risente alcun giovamento, anzi peggiora, la cura viene sospesa dopo la quarta iniezione. Un tentativo di cura mercè i raggi Roentgen si sospende dopo la prima applicazione perchè il malato si agita e non si presta affatto. Quanto alla cura chirurgica, non ostante la diagnosi quasi certa di localizzazione, non si è potuto intervenire per l'opposizione dei parenti.

Esame anatomo-patologico. — All'esame del cervello, conservato in formalina, si nota una larga interruzione in corrispondenza del lobo frontale sinistro, porzione posteriore. Tale interruzione è stata artificialmente prodotta per asportazione di un pezzo a scopo di ricerca. Il lobo frontale sinistro si presenta notevolmente ingrossato e deformato, specialmente nella porzione mediale, per la presenza di un tumore che misura nel senso longitudinale centimetri 5, nel senso trasverso centimetri 4; esso raggiunge col limite superiore la medietà della seconda circonvoluzione frontale e col limite inferiore la scissura di Silvio, di cui occupa il labbro superiore. In avanti si estende occupando quasi completamente la terza circonvoluzione frontale. Posteriormente dista, nella porzione inferiore circa cm. 2,1/2 dall'opercolo rolandico,

nella porzione superiore circa cent. 3 dal solco rolandico. La seconda circonvoluzione frontale, nella metà posteriore, mostra le pieghe di passaggio ridotte per la compressione esercitata dal tumore. Il solco di Rolando appare spinto indietro dalla neoformazione, in modo che le due circonvoluzioni rolandiche, frontale e parietale ascendente, sono molto deformate. Così pure il solco postrolandico ed il solco interparietale. Il giro sopramarginale non presenta alterazioni e alterazioni non si notano in tutto il resto del cervello. La pia madre avvolge dappertutto cervello e neoformazione: però, mentre si stacca facilmente dalla corteccia cerebrale, aderisce invece intimamente alla formazione blastomatosa. La lunghezza dell'emisfero dal lobo frontale al l'occipitale, misurata nella scissura interemisferica, è di circa cent. 19.

Praticando un taglio frontale che interessi a tutto spessore l'emisfero e che dalla scissura interemisferica, a distanza di centimetri 6 dall'inizio della scissura di Rolando, raggiunge il labbro superiore dell'inizio della scissura di Silvio, si osserva che la massa del tumore si approfonda sotto forma rotondeggiante per circa centimetri 5 nella sostanza bianca dell'emisfero, distando solo centimetri 2 dalla superficie interna interemisferica; forma così un grosso nodo che posteriormente raggiunge le circonvoluzioni dell'insula le quali conservano però l'aspetto normale per la massima parte del loro tragitto. Il tumore, dall'avanti all'indietro, va notevolmente diminuendo di spessore. Così pure, proseguendo i tagli nel lobo frontale dalla scissura interemisferica fino ai solchi ed alle circonvoluzioni orbitarie, si osserva che il tumore anche anteriormente va diminuendo di spessore, invadendo lo porzione anteriore della seconda circonvoluzione frontale, fino a distanza di centimetri 4 dal polo frontale. Nella porzione anteriore della seconda cinconvoluzione frontale il tumore è separato dalla corteccia da uno strato di circa 3 mm. di sostanza cerebrale.

Esame istologico. — Prelevati dei blocchetti di tumore, fissati in formalina, sono state allestite, previa inclusione in paraffina, sezioni colorate coi metodi di Van Gieson, ematossilina eosina, Veigert per le fibre elastiche.

L'esame microscopico del tumore dimostra la seguente struttura: esso è composto di vasi numerosissimi, di svariata ampiezza, circondati da mantelli multipli di cellule che poggiano coi primi strati sulla parete vasale. Esse si estendono fino alla pia madre senza invaderla, o invadendola appena con pochi elementi alla periferia dei vasi. Numerosissimi focolai di necrosi, va-

riabili per estensione, sono evidenti nel tumore. Tali focolai hanno tutti un aspetto caratteristico, presentando qua e là a seconda della loro estensione, vasi con pareti necrotiche pur essendo ripieni di globuli rossi. Alcuni vasi presentano trombosi nei domini necrotici. Si alternano coi domini necrotici zone perfettamente conservate che sono costituite da capillari sanguigni contenenti globuli rossi e globuli bianchi nelle debite proporzioni, circondati da elementi così caratterizzati: grossi elementi con uno o più nuclei di forma svariatissima, dalla rotonda alla forma ad arco, alla forma a bastoncello, a grappolo. Tali nuclei occupano uno o due terzi del corpo cellulare e sono circondati da citoplasma roseo colorato con eosina, da cui si vedono partire finissimi prolungamenti costituenti reti più o meno lasse che circondano la parete vasale. Le maglie di tali reti spesso confluiscono per atrofia dei filamenti e in tali domini spesso mancano cellule o sono rappresentate da unici elementi del tipo gigante con molti nuclei. Da tali gruppi cellulari si passa improvvisamente ad estesi focolai necrotici. Talora gli elementi di tal fatta, costituenti reti con prolungamenti, si rinvengono come isole conservate nel tessuto necrotico. Talora gli elementi sono aggruppati a mo' di cellule epiteliali senza sostanza intercellulare che ne costituisca lo stroma. Fra gli elementi si riscontrano figure di cariocinesi alla fase di monaster, altri alla fase di piastre equatoriali. Si riscontrano anche cariocinesi tripolari. In contrasto, quindi, coi focolai di necrosi appare una notevole vivacità di accrescimento di alcuni elementi del tumore. Alcune forme di elementi cellulari offrono delle speciali caratteristiche costituendo masse gigantesche con molti nuclei (4 - 5) di varia forma e disposti in vario ordine nella massa protoplasmatica. Talvolta tali nuclei mostrano una struttura molto netta, con porzione cromatica bene distinta dalla acromatica, e talora invece sono picnotici. In base ai fatti esposti si può concludere che il tumore consta di elementi polimorfi con numerosi prolungamenti anastomizzantisi a rete e disposti alla periferia dei vasi. Un altro dato di fatto di notevole interesse è che nel tumore non si riscontrano mai emorragie; vasi sopraripieni costituiscono la norma, ma infiltrati emorragici non sono visibili. Nelle zone necrotiche si osservano fini granuli provenienti dal disfacimento cellulare. Spesso attorno alle vene decorrenti nel tumore si riscontrano infiltrati linfocitari. La stessa alterazione si riscontra attorno ai vasi meningei. Si trovano elementi caratterizzati da presenza di granuli neri nel citoplasma e intorno al nucleo. Inoltre elementi

cellulari con pigmento giallo nel citoplasma stesso. Tali elementi si riscontrano intorno ai vasi meningei e si rinvengono spesso anche sparsi nel tessuto. Sono granuli di formalina? La sostanza cerebrale non invasa dal tumore ma con esso confinante presenta atrofia di cellule e di fibre. E' dato seguire in alcuni tratti l'infiltrazione degli elementi del tumore nelle guaine linfatiche perivasali. Rare volte si trovano cellule del tumore isolate in mezzo alla sostanza nervosa. Sono facilmente riconoscibili specie per la conformazione di cellule giganti con molti nuclei. Esse si trovano riunite negli spazi linfatici perivasali. Gli ampli vasi meningei (vene) sono dilatati per stasi.

Diagnosi istologica: in base ai dati di fatto rilevati si pone la diagnosi di glioma del cervello. La formazione gliomatosa presenta, riassumendo, le seguenti caratteristiche: 1) combinazione di focolai di necrosi estesi con focolai in vivace rigoglio di sviluppo; 2) ricchezza enorme di vasi sanguigni: 3) pochissima tendenza alla emorragia, prevalente tendenza alla necrosi.

Nel caso riferito il quadro clinico di una *ipertensio cerebri* è completo. La cefalea, le vertigini, il vomito, il rallentamento del polso, la stasi papillare, l'aumentata pressione del Liquor, l'ottundimento mentale, costituiscono un complesso sintomatico che depone con sicurezza per uno stato di aumentata pressione endocranica. D'altra parte la progressione incessante dei sintomi, non interrotta mai da soste nè da remissioni, orienta la diagnosi verso l'esistenza di un tumore cerebrale.

Quanto alla sede debbo innanzi tutto dire che i lievi disturbi della motilità a carico degli arti di destra, associati alla dolorabilità alla percussione nella metà sinistra del cranio, hanno fatto subito pensare con molta verosimiglianza che il processo morboso dovesse risiedere nell'emisfero sinistro. Ma in quale parte dell'emisfero? Non credo opportuno dilungarmi nella diagnosi differenziale delle diverse localizzazioni cerebrali. Mi limito solo a dire che esclusa per ragioni ovvie una localizzazione in una qualsiasi parte del tronco dell'encefalo (peduncoli, ponte, bulbo....); esclusa una localizzazione occipitale, parietale e temporale, per la mancanza rispettivamente di emianopsia, di disturbi della sensibilità obbiettiva, di disturbi fisico-sensoriali... ecc. ecc.; esclusa l'ipotesi di una localizzazione cerebellare, sul conto della quale avrebbero potuto far sorgere dubbi i disturbi dell'equilibrio, ma contro la quale hanno chiaramente deposto i disturbi psichici precoci e l'assenza di ogni altro sintoma imputabile ad una lesione cerebellare; esclusa l'ipotesi di una localizzazione nella zona rolandica per l'esiguità del *deficit* motore a destra e per l'assenza di fenomeni irritativi motori, non rimane che orientarsi verso il lobo prefrontale, confortati in ciò anche dalla spiccata sensibilità dolorosa alla percussione in corrispondenza della metà posteriore dell'osso frontale sinistro, in vicinanza del parietale.

Sarebbe superfluo insistere nella discussione di una diagnosi che non ha presentato speciali difficoltà.

Mi sembra opportuno invece fermarmi, sia pur brevemente, sui sintomi che nel mio caso si sono dimostrati predominanti.

E' indiscutibile che i disturbi psichici hanno dominato il quadro morboso. Ma meritano veramente essi un valore semeiologico di localizzazione? Su

questo argomento le opinioni nel campo clinico e sopratutto nel campo sperimentale sono ancora tutt'altro che pacifiche.

Certo, nella letteratura si trovano casi di tumori interessanti un lobo frontale, o anche ambedue, e nei quali disturbi psichici hanno fatto completamente difetto (Monakow, per esempio, cita un caso di tumore che colpiva ambedue i lobi frontali e nel quale la psiche rimase indisturbata) e d'altra parte sono citati casi di tumori aventi altra sede (lobo temporale, lobo occipitale e sopratutto corpo calloso) e nei quali si sono osservate alterazioni psichiche intense e precoci. Ciò però non costituisce la regola e la maggioranza degli osservatori sono concordi nell'affermare che i disturbi psichici sono frequenti nei tumori del lobo frontale, specie nei tumori che interessano entrambi i lobi. Non solo, ma è stato anche osservato che quando l'affezione colpisce uno dei lobi, disturbi più gravi si hanno quando è colpito il lobo sinistro. Inoltre lavori recenti, specie di Feuchtwanger, di Goldstein e di Chorosko (1923) basati in gran parte sulle esperienze di guerra, dimostrano che le ferite profonde del lobo frontale provocano nell'uomo perturbazioni notevoli delle funzioni psichiche.

Se si obbiettasse che nel caso da me riferito i disturbi psichici non hanno presentato in fondo caratteristiche speciali, tali cioè da far loro assumere il valore di segni clinici di localizzazione, a me sembrerebbe ragionevole rispondere che essi hanno presentato invece una caratteristica fondamentale, quella della precocità.

Quando il P. è entrato in Reparto, in condizioni generali ancora abbastanza buone, egli presentava già manifesti segni di decadimento psichico, segni tanto manifesti che su di essi gli stessi parenti dell'infermo hanno creduto opportuno di richiamare l'attenzione del medico. Non mi sembra dunque che si possa negare che nel mio P. i disturbi psichici siano stati intensi e precoci, tanto da dominare il quadro clinico fin dall'inizio. E la intensità e la precocità dei disturbi psichici debbono essere presi in grande considerazione, poichè senza avere un valore assoluto costituiscono però un segno notevole di presunzione per la diagnosi di tumore del lobo frontale.

Analizzando, inoltre, i disturbi presentati nel mio caso si osserva che essi sono stati costituiti da un precoce decadimento intellettuale con perdita della memoria, incapacità ad interessarsi di nulla, ottusità affettiva, mancanza del senso di malattia con uno stato di evidente euforia, sonnolenza, torpore. Un insieme di disturbi, come si vede, che risponde abbastanza bene a quel complesso di disturbi psichici che Pisani recentemente ha proposto di chiamare « sindrome psichica prefrontale ».

Sono mancati, invece, i disturbi dell'orientamento spaziale, disturbi sui quali ha richiamato l'attenzione P. Marie definendoli segni preziosi e molto caratteristici dei tumori della zona prefrontale.

Così pure non si è notato quel particolare stato demenziale, associato ad allegrezza e ad una tendenza al motteggio ed allo scherno che Jastrowitz ha denominato « Moria ». Non mi sembra di dover dare risalto alla lieve euforia

osservata nel mio paziente poichè essa non ha fatto assumere uno speciale aspetto al quadro clinico e più che altro deve essere considerata come conseguenza della mancanza del senso di malattia e di una deficienza della capacità critica per la quale il paziente ha detto e ripetuto finchè ha potuto di non avere nulla, di star bene, di volersene tornare a casa.

Ma oltre i disturbi psichici intensi e precoci, sono stati notevoli nel mio caso i disturbi dell'equilibrio all'esame della deambulazione e della stazione eretta, disturbi che possono essere senz'altro riferiti a quel tipo di atassia osservata nelle lesioni del lobo frontale e sulla quale ha richiamato per primo l'attenzione il Bruns denominandola «atassia frontale». Nel caso riferito difatti la deambulazione si compiva ad arti divaricati, era incerta e barcollante, ma senza deviazione. All'esame della stazione eretta, in posizione di Romberg si notavano oscillazioni ed una persistente tendenza a cadere verso destra. Non adiadococinesi, non asinergia, non dismetria.

Si tratta dunque di un'andatura atassica a tipo cerebellare, senza altri sintomi però — e questo è caratteristico dell'atassia frontale — imputabili ad una lesione del cervelletto (asinergia, dismetria, adiadococinesia, ecc.).

Sono state riportate, è vero, osservazioni (specialmente importante una di Fragnito) nelle quali con l'atassia si accompagnavano asinergia, dismetria, adiadococinesi, disturbi in genere unilaterali e localizzati al lato opposto alla lesione. Ma si tratta di casi eccezionali. La fondamentale caratteristica dell'atassia frontale è costituita appunto dalla mancanza di sintomi peculiari di lesioni cerebellari.

Si noti anche nel mio caso la persistente tendenza del P., posto in posizione di Romberg, a cadere verso destra, cioè verso il lato opposto alla sede del tumore. A questo proposito le osservazioni non sono affatto concordi, poichè nella stazione eretta questi malati tenderebbero a cadere secondo alcuni all'indietro, secondo altri dal lato della lesione, secondo altri ancora dal lato opposto alla lesione.

Circa la patogenesi dell'atassia frontale le opinioni sono molto diverse. Senza dilungarmi in citazioni dirò solo che alcuni (Bruns, Gerstmann) attribuiscono l'atassia frontale alla lesione di un centro frontale dell'equilibrio; altri (Clovis Vincent), insistendo sulle analogie con l'atassia labirintica, attribuiscono l'atassia frontale all'aumento della pressione esercitata sul nervo acustico e sul labirinto; altri ancora (Bolstrom, Poussèp) fanno intervenire la lesione delle vie fronto-ponto-cerebellari, di quelle vie associative cioè che dalla corteccia del lobo frontale vanno, per il ponte, all'emisfero cerebellare del lato opposto. Ma come il lobo frontale ha rapporti col cervelletto mediante queste vie fronto-ponto-cerebellari, così ne ha anche di sperimentalmente dimostrati col labirinto. E questo insieme di rapporti fa pensare al Lhermitte che «i lobi frontali contengano un sistema di coordinazione e di equilibrazione sovrapposto al complesso cerebello-vestibolare e dominante l'attività funzionale di quest'ultimo».

Nel caso riferito è stato notato anche un lieve ma persistente *deficit* mo-

tore a carico degli arti di destra, *deficit* al quale non è stato attribuito valore come segno preciso di localizzazione frontale, ma che ha certo convalidato l'ipotesi di un processo che si svolgesse nell'emisfero sinistro e nelle vicinanze della zona motoria. Dall'esame anatomico difatti è risultato che la circonvoluzione frontale ascendente era completamente risparmiata, non solo, ma che il tumore posteriormente distava nella porzione inferiore circa cm. 2,1/2 dall'opercolo rolandico e nella porzione superiore circa cm. 3 dal solco rolandico. Per quanto la compressione esercitata dal tumore debba essere stata notevole, tanto che il solco di Rolando appariva spinto indietro e le due circonvoluzioni rolandiche apparivano molto deformate, pure la funzionalità della zona motoria è stata poco turbata, poichè sono assolutamente mancati i fenomeni irritativi motori e l'emiparesi destra si è mantenuta sempre lieve.

Così pure è mancato ogni accenno a deviazione coniugata della testa e degli occhi non ostante che la seconda circonvoluzione frontale, nella metà posteriore, abbia mostrato le pieghe di passaggio ridotte per la compressione esercitata dal tumore. Questa compressione avrebbe spiegato la presenza — notata in alcuni casi — di una deviazione coniugata della testa e degli occhi verso il lato opposto al tumore, per una stimolazione del relativo centro che trovasi, come è noto, secondo la maggioranza degli autori, in corrispondenza del piede della seconda frontale. Non si sono naturalmente avuti disturbi del linguaggio, poichè il tumore posteriormente ed in basso distava circa cm. 2,1/2 dall'opercolo rolandico. Voglio però qui ricordare che disturbi del linguaggio sono mancati talvolta anche in casi nei quali era leso il centro di Broca. Secondo Mingazzini ciò è spiegabile, poichè se il tumore si sviluppa lentamente può non aversi afasia motoria pur essendo compromesso il centro di Broca, per la funzione compensatoria del cervello frontale destro.

Come ho già detto nel nostro paziente non è stato eseguito subito l'esame dell'olfatto ed in seguito, per il rapido decadimento psichico, questa ricerca non ha dato risultati attendibili. Ma è presumibile pensare che nulla si sarebbe forse riscontrato a carico dell'olfatto, poichè l'anosmia unilaterale per compressione del nervo olfattorio, così come l'atrofia unilaterale del nervo ottico per compressione del nervo ottico, si riscontrano solo — ed allora hanno una grande importanza diagnostica — nei tumori che tendono ad estrinsecarsi verso la faccia orbitaria del lobo frontale. Ciò che non è avvenuto nel nostro caso.

Dall'esame oftalmoscopico è risultato papilla da stasi bilaterale, ancora appena accennata a destra, intensa invece a sinistra. Questa predominanza unilaterale della stasi non è, come si potrebbe credere, un elemento importante per la diagnosi di localizzazione, poichè può osservarsi anche dal lato opposto alla sede del tumore. Nel nostro caso, quindi, la predominanza della stasi proprio a sinistra, dal lato del tumore, non è che casuale.

La puntura lombare non ha fatto notare che una pressione alta del Liquor che è risultato normale in tutti i suoi elementi costitutivi. Non si è os-

servata dissociazione albumino-citologica (iperalbuminosi con elementi morfologici normali) che sarebbe, secondo alcuni autori, caratteristica delle sindromi umorali da compressione tanto encefaliche che spinali.

*
* *

In conclusione nel caso riferito si tratta di un tumore, istologicamente identificato per un glioma, situato nel lobo prefrontale sinistro e che ha presentato una sindrome caratterizzata da un lieve deficit degli arti di destra senza fenomeni irritativi motori, da disturbi psichici intensi e precoci e da una evidente atassia frontale.

*
* *

Mi è grato esprimere i più vivi ringraziamenti al Prof. Antonio Dionisi, Direttore dell'Istituto di Anatomia Patologica della R.ª Università, per i consigli di cui mi è stato largo nell'esame anatomo-patologico del pezzo anatomico e al Prof. Giuseppe Panegrossi, Primario del VI° Padiglione, che mi ha permesso di pubblicare il caso.

BIBLIOGRAFIA.

(1) Baruck H. *Les troubles mentaux dans les tumeurs cérébrales.* G. Doin, éd. Paris, 1926.
(2) Chatelain Ch. *Les tumeurs cérébrales. Questions Neurologiques d'actualité.* Masson, éd. Paris, 1922.
(3) Dejerine. *Sémiologie des affections du Système nerveuse.* Masson, éd. Paris, 1914.
(4) Fragnito O. *Le funzioni dei lobi frontali. Prolusione.* Riforma Medica, 6-1928.
(5) Kaufmann. *Anatomia patologica.* Ultima ediz. Tedesca.
(6) Mingazzini. *Anatomia clinica dei centri nervosi.* Unione Tipogr. Ed. Torinese, 1913.
(7) Monakow. *Gehirnpathologie.* 2ª Edizione.
(8) Oppenheim. *Trattato delle malattie nervose.* Soc. Ed. Libraria, 1904.
(9) Pisani D. *I tumori del lobo frontale.* Tipogr. Poliglotta « Cuore di Maria », Roma, 1926.
(10) Strümpell A. *Malattie del sistema nervoso.* Vallardi, Ediz. 1922.

N. B. — Un'ampia bibliografia sull'argomento si può trovare nei lavori di Pisani e di Baruk.

IV.

Ospedale Civile di Cuneo

Meningococcemia-meningite cerebrospinale (pericardite meningococcica?).

Dott. Zuccòla, primario e docente.

Si tratta di un giovane collega (S. V. d'anni 27) ricoverato nella Sez. med. dell'Ospedale il 15 maggio, che nulla ricorda di importante nell'anamnestico familiare e personale. Nei primi giorni del mese in seguito a violenti strapazzi cui si era sottoposto per doveri professionali in condizioni climateriche pessime veniva colto da violenti fenomeni anginosi accompagnati da crisi febbrili quotidiane (39,5-40) precedute da brividi con ampie intermittenze mattutine e crisi sudorali; dopo pochi giorni pur essendosi i fatti anginosi e la febbre attenuati doveva sospendere ogni sua attività per il peggiorare delle condizioni generali. All'esame somatico (10-V) si riscontrava: coscienza obnubilata, cefalea accessuale, cute cosparsa da numerose chiazze emorragiche di grandezza variante da quella di una lenticchia a quella di una moneta da cinque centesimi abbondanti agli arti più scarse al torace ed all'addome (temp. 37,8-38,2). Nessun disturbo a carico dei nervi cranici: pupille uguali e reagenti alla luce ed all'accomodamento; riflessi superficiali e profondi normali. Lingua arida non ostante le abbondanti ipodermoclisi praticate, orli gengivali facilmente sanguinanti, fauci intensamente arrossate, tonsille tumide senza traccia di necrosi, cosparse da una leggera patina biancastra facilmente asportabile.

Nulla a carico dell'albero respiratorio. Al cuore soffio presistolico alla punta, sdoppiato il secondo sulla polmonare, margine destro alla marginale destra. Polso regolare ritmico frequente (120 al m'). Addome trattabile indolente, non gorgoglio ileo cecale. Fegato e milza in limiti. Qualche volta vomito degli ingesti, alvo regolare. Nulla a carico delle orine.

Nei giorni seguenti la temperatura e le condizioni generali non si modificano, scompare le cefalea, cessano i vomiti, ma compare uno stato di ansia e di irrequietezza che non trovano una giustificazione nell'esame fisico dei vari apparati; si moltiplicano i fatti emorragici. Rivisto una seconda volta (1-3-V) si riscontra: coscienza obnubilata, ancor più numerosi i fenomeni emorragici; lingua sempre secca, orli gengivali sanguinanti, tonsille tumefatte ed arrossate senza traccia di essudato. Invariato il reperto a carico dell'apparato circolatorio, respiratorio e degli organi addominali. Nulla a carico dei nervi cranici: non rigidità della nuca, non Kernig, riflessi superficiali e profondi normali. Alvo regolare, urine normali. Temp. 38,5. Polso frequente (106 al m') sempre regolare e ritmico.

Nei giorni successivi tendendo le condizioni del paziente ad aggravarsi si decide il suo ricovero in ospedale. All'atto della sua entrata le condizioni permangono invariate: la lingua è sempre arida, la coscienza obnubilata, aumentato lo stato di irrequietezza con qualche periodo di delirio; subbiettivamente il paziente avverte solo un senso gravativo alla regione cardiaca ciò che apparentemente non è giustificato dal reperto oggettivo (temp. 38,5 - Polso 110 - Respiro 24 al m').

L'esame del sistema nervoso nulla rivela a carico dei nervi cranici, dei riflessi, della motilità attiva e passiva, della sensibilità superficiale e profonda, a carico dei sensi specifici e degli sfinteri. L'esame delle orine è negativo chimicamente e microscopicamente.

La sierodiagnosi è negativa per il tifo, per il paratifo A e B, per la melitense. Reaz. di Wassermann negativa.

L'esame del sangue dà: Em. 65-70; Glob. rossi 4100000; Glob. bianchi 10400, Val. Glob. 0,8 - Rapporto leucocitario: Pol. neutr. 74 %, Eosinofili 0; Linf. 22 %, Monoc. 4 %.

L'esame dell'espettorato è negativo per la ricerca del b. di Koch. L'emocultura dà in quarta giornata un evidente intorbidamento del brodo per lo sviluppo di un cocco Gram-negativo che non si sviluppa in agar comune ma prontamente in agar ascite, che non fluidifica la gelatina, ma che fermenta il maltosio, il destrosio, meno intensamente il galattosio ed il levulosio.

Le condizioni dell'ammalato permangono invariate nei giorni successivi quando alla sera del 16 oltre ad un aumento dello stato di eccitazione si ha un rialzo della temperatura (39,7): si nota una leggera rigidità della nuca con dolenzia alla pressione dei muscoli cervicali ed un abbozzo del sintoma di Kernig. L'esame dei nervi cranici risulta negativo, il polso è sempre frequente (105-110 al m'), non cefalea, non vomiti.

Contemporaneamente all'angolo destro della rima labiale si nota una piccola chiazza di erpete. Di fronte a questi nuovi fatti si procede alla puntura lombare che dà liquor a forte pressione, torbido (30 cmc.) che viene sostituito con 20 cmc. di siero antimeningococcico.

All'esame microscopico del liquido si riscontrano abbondantissime cellule purulenti ed abbondantissimi meningococchi parte intra e parte extra cellulari. Non germi di Koch. Il liquido è ricchissimo di fibrina con reazione di Nonne intensamente positiva (albumina 0,75%, glucosio 0,85%).

Nella notte sul 17 l'a. è agitatissimo, la temperatura raggiunge i 40,5.

Nei giorni successivi la rigidità della nuca è notevolmente aumentata, il Kernig evidentissimo. L'a. è più cosciente ed accusa con maggiore insistenza senso di oppressione alla regione cardiaca, ma l'esame dell'apparato cardiaco dà reperto negativo. Oltre a ciò l'ammalato accusa pure dolorabilità viva alle articolazioni del pugnetto e delle dita, a quelle del piede ed alle ginocchia le piccole articolazioni sono tumefatte, la cute periarticolare è arrossata, la palpazione ed i movimenti provocano vivo dolore. Il giorno 17 si pratica una seconda puntura lombare che dà esito sotto forte pressione a circa 40 cmc. di liquido, intensamente purulento, leggermente tinto in giallo (albumina 0,95%; glucosio 0,70%), contemporaneamente si iniettano 20 cmc. di siero. L'iniezione avviene con facilità se non che essa è seguita da rachialgie violentissime con dolori radicolari estendentesi agli arti inferiori. Dato l'esito delle emoculture nello stesso giorno si pratica un'iniezione sottocutanea di 20 cmc. di siero antimeningococcico.

Il giorno 19 viene ripetuta una seconda emocultura in brodo sangue ed in quarto giorno si ottiene lo sviluppo di un germe per caratteristiche morfologiche e biologiche identico a quello già ottenutosi. Saggiato il germe da noi isolato coi sieri tipo per il meningococco tipo A, B, C si ottengono i seguenti risultati:

Siero antimeningococcico A	1:50	a 37°	negativa	a 55°	negativa
	1:100	»	»	»	»
Siero antimeningococcico B	1:50	»	positiva	»	positiva
	1:75	»	»	»	»
	1:100	»	»	»	»
Siero antimeningococcico C	1:25	»	»	»	»
	1:50	»	negativa	»	negativa
	1:75	»	»	»	»

Il siero dell'ammalato saggiato coi meningococchi tipo dà i seguenti risultati:

Meningococco A	a 37°	1:20	negativo	a 55° positivo
	»	1:50	»	» negativo
	»	1:75	»	» »
Meningococco B	»	1:25	positivo	» positivo
	»	1:50	»	» »
	»	1:75	»	» »
	»	1:100	negativo	» positivo
Meningococco C	»	1:25	positivo	» positivo
	»	1:50	negativo	» negativo
	»	1:75	»	» »
	»	1:100	»	» »

Il giorno 18 le condizioni del paziente sono migliori: è scomparso lo stato di eccitazione, permane invariata la rigidità nella nuca, la dolorabilità dei muscoli del collo, il Kernig. Colla terza puntura lombare si riconoscono già i benefici effetti dell'intervento: essa dà esito a 45 cmc. di l. c. r. sotto forte pressione meno torbido (albumina 0,80 - glucosio 0,75 %): si ripete l'iniezione di 20 cmc. di siero che a sua volta è seguita da dolori rachialgici intensissimi. Lo stato delle articolazioni permane immutato non ostante l'applicazione di preparati salicilici. Nello stesso giorno si iniettano sottocute in due riprese 40 cmc. di siero. L'ammalato avverte però sempre senso di oppressione alla regione cardiaca e solo il giorno 19 obbiettivamente se ne trova la ragione: l'itto della punta non è percepibile in modo netto, alla percussione il marg. destr. dell'aia giunge a due cm. all'esterno della marginale destra, il margine sin. è a tre cm. all'esterno della papillare nel V° spazio intercostale, nel secondo spazio intercostale tanto a destra che a sinistra si ha ottusità ad un buon cm. all'esterno della marginale dello sterno. All'ascoltazione della punta si percepisce un doppio rumore pericardico che si accentua facendo assumere al paziente la posizione seduta ed anche esercitando una modica pressione, combinato a questi due rumori, ma distinto da essi per caratteri acustici si percepisce immutato il rumore presistolico già notato. La temperatura non è molto elevata (37,8), il polso frequente, regolare, ritmico (110-112). Lo stato delle articolazioni permane immutato.

Nel giorno successivo le condizioni riferentesi al sistema nervoso si presentano in continuo miglioramento: permane però un leggiero grado di rigidità della nuca ed è ancora evidente il Kernig; nulla si nota a carico dei nervi cranici, i riflessi si mantengono normali. Si procede ad una nuova puntura lombare: il liquor fuoriesce sotto discreta pressione (40 cmc.), è sempre meno torbido (albumine 0,70; glucosio 0,60 %). All'esame microscopico si riscontrano ancora abbondanti cellule purulenti con presenza di meningococchi, l'estrazione del liquido è seguita da una nuova introduzione di siero (15 cmc.).

Durante tutto il giorno l'ammalato è agitatissimo e nelle ore vespertine presenta rialzo termico a 39,5 senza corrispondente aggravamento dei fenomeni meningei. Nello stesso giorno si iniettano sotto cute 20 cmc. di siero. Il giorno 21 le condizioni del paziente sono ancora migliori, solo avverte senso di oppressione alla regione precordiale quantunque si incominci a notare una diminuizione dell'aia cardiaca: il margine destro è a due dita all'esterno della marginale destra, il margine sinistro a un buon dito all'esterno dell'itto, l'ottusità retrosternale in corrispondenza del manubrio non è aumentata. Il reperto ascoltatorio non è modificato; Temperatura 37,5; polso 110; respiro 28-30). Si pratica una puntura esplorativa del pericardio in corrispondenza del quarto spazio intercostale quattro cm. all'esterno della marginale e si estraggono pochi cmc. di liquido intensamente torbido che all'esame microscopico dimostra contenere un gran numero di elementi polinucleati, abbondanti elementi epiteliali degenerati, ma per quante ricerche si facciano non si riescono a mettere in evidenza germi caratteristici: le culture in brodo, agar-ascite a agar-sangue riescono negative. Da parte del sistema nervoso centrale

i sintomi si sono ancora attenuati, la mobilità del capo è quasi normale, permane leggera rigidità nella flessione; il Kernig al contrario permane ancora ben evidente. Nel pomeriggio si pratica perciò una seconda puntura lombare: il liquido fuoriesce sotto debole pressione (20 cmc.), è appena torbido, nel sedimento, previa centrifugazione, si riscontrano ancora abbondanti elementi polinucleati, ma non si riscontrano più germi, con tutto ciò si tenta ancora di introdurre del siero, introduzione che avviene con grande difficoltà e sebbene fatta con estrema lentezza provoca violenti dolori rachialgici, il liquido anzi rifluisce nella siringa quando si cessa la compressione: così non si possono introdurre più di 10 cmc.

Nei giorni seguenti i sintomi a carico dell'apparato nervoso sono presso che invariati, invariato è il reperto cardio vascolare (temp. 37,5 al mattino, 38 alla sera, polso 110, respiro 30). L'ammalato è lasciato tranquillo e gli viene praticata solamente sotto cute un'iniezione di 20 cmc. di siero.

Solo al 23 l'a. incomincia ad avvertire un certo qual benessere: è diminuito il senso di affanno e di oppressione, si nota però un lieve peggioramento a carico del sistema nervoso, è aumentata la rigidità della nuca, è più dolente la pressione dei muscoli cervicali e della doccia lombare, più evidente il Kernig; si pratica perciò una nuova puntura lombare, il liquor esce con discreta pressione (35 cmc.), esso è più corpuscolato ed all'esame batterioscopico si riscontrano nuovamente abbondanti germi sia extra che intracellulari. Si iniettano 20 cmc. di siero che entra con tutta facilità e senza determinare soverchia reazione (temp. 38,2; polso 110; respiro 26).

Le dimensioni dell'aia cardiaca non sono apparentemente modificate però all'ascoltazione il rumore pericardico si è attenuato; diminuita è pure la dolorabilità e la tumefazione delle articolazioni. Quatunque le condizioni del paziente siano migliorate nel giorno 24 e 25 vengono praticate altre punture lombari coll'estrazione rispettivamente di 34 e 45 cmc. circa di liquido che si fa sempre più limpido. All'esame microscopico si nota una rapida progressiva diminuzione degli elementi purulenti e la scomparsa dei germi; ogni puntura è seguita dall'iniezione di 20 cmc. di siero, contemporaneamente se ne iniettano altrettanti sotto la cute. Temp. del giorno 24 e 25: 37,2 al mattino, 37,8-37,9 alla sera.

Il giorno 26 il paziente presenta tale miglioramento che si sospende qualsiasi trattamento, il miglioramento è continuo, si riducono e poi scompaiono i fenomeni d'irritazione meningea ed i fatti a carico dell'apparato cardio vascolare, se non che la temperatura alla sera oscilla sempre sui 38°. Data la stazionarietà della febbre pensando di poterla riferire ad uno stato latente dell'infezione si ricorre ad una cura vaccinica che non determinando alcun fenomeno reattivo viene proseguita per dieci giorni iniettando dosi progressivamente crescenti di germi.

Il giorno 5 giugno per la prima volta l'ammalato è apirettico. Scomparsi i fenomni meningei, l'aia cardiaca è ritornata alla norma mentre di pari passo i fenomeni pericardici si sono attenuati e poi sono scomparsi, tanto che il 10 giugno le condizioni del paziente si potevano considerare normali. Una puntura lombare eseguita il giorno 5 a scopo puramente esplorativo dava esito a liquido limpido chiaro con reticolo appena evidente (albumina 0,15 - Glucosio 0,45%) e nel cui scarso sedimento ottenutosi dopo prolungatissima centrifugazione si riscontrava qualche elemento linfoide, non polinuclati e per quante ricerche si facessero non germi.

Le condizioni del paziente sembravano definitivamente avviate alla convalescenza quando nella notte sul 14 giugno presentava un improvviso rialzo termico a 39,5 accompagnato da malessere generale e senza che obbiettivamente tanto a carico del sistema nervoso quanto a carico dei vari apparati si potesse rilevare alcun che di speciale. Temendosi un risveglio dei fenomeni meningei si pratica immediatamente una puntura lombare: il liquido fuoriesce limpido e sotto forte pressione tanto che in pochi minuti se ne estraggono 45 cmc. (albumina 0,20; glucosio 0,40); all'esame microscopico di esso dopo prolungatissima centrifugazione non si riscontrano elementi purulenti, solo qual-

che cellula epiteliale, non germi: anche le culture in brodo, agar-ascite e agar sangue fatte tanto col liquor quanto col sangue riescono negative. Non ostante il reperto ottenutosi si iniettano nello speco 20 cmc. di siero, l'introduzione riesce facile: nel pomeriggio l'a. è agitatissimo, avverte malessere generale, ma nei giorni seguenti ogni fenomeno subbiettivo scompare, la temperatura progressivamente si abbassa tanto che il 27 l'a. è definitivamente sfebbrato.

Ricapitolando ricorderemo come nel paziente in seguito ad una tonsillite follicolare sia insorto uno stato infettivo generalizzato con febbre a carattere irregolarmente intermittente preceduta da brividi seguita da crisi sudorali, con manifestazioni emorragiche esantemiformi e con complicazioni articolari; come una settimana circa dopo l'insorgenza della malattia si sia manifestata una sindrome meningea incompleta con corrispondenti alterazioni del liquor (liquido puriforme con presenza di meningococchi extra ed intracellulari); come infine una quindicina di giorni dopo l'inizio della malattia siano comparse complicazioni a carico del pericardio con essudato intensamente corpuscolato per presenza di polinucleati ma con assenza di germi, assenza accertata all'esame batterioscopico e culturale.

Dato il reperto delle emoculture la diagnosi clinica quindi da porsi era: meningite cerebro-spinale, meningococcemia, pericarditi della stessa natura. Momenti patologici sostenuti tutti dal meningococco tipo B di Nicolle, come dimostrarono le prove culturali e biologiche.

Nella meningococcemia sintoma che possiamo dire costante è l'esantema: esso insorge in genere nei primi giorni dell'infezione, può localizzarsi su tutta la superficie del corpo ed assumere i più svariati caratteri (emorragico, infiltrativo, eritematoso) quando le varie forme non si combinano o assumono vario aspetto nello sviluppo dell'infezione: esso è quindi essenzialmente polimorfo.

La forma a carattere di porpora è la più frequente (Netter, Triboulet, Bezançon, Chalier, Giraud, Morel, Marotte, Remilly, Fontanel, Ribierre, Hebert, Bloch, Bourdellés, Salanier, Strauss, Lereboullet, Cathala, Müller, ecc.); è anche frequente la forma di eritema (Bittorf, Sainton, Bousquet, Schöttmuller, Liebermeister, Ferrio e Morpurgo, Netter, Saladier, Strauss, Olmer, Massot, Chalier, Giraud, Flachs. ecc.); più rara la forma petecchiale (Lesne, Macquezy, Lambling, Netter, Moller); la varicelliforme (Lesne, Cennes); la morbilliforme (Marcovich, Ollen); eccezionale la forma pustolosa (Bittorf); di eritema polimorfo (Netter, Friedmann, Deicher, Werther, Monziolos, Loiseleur); oechimottica (Marotte).

La febbre può assumere i più svariati tipi: più comune è la continua remittente (Veratti, Herford, Lereboullet, Chatala, Achard, Caussade, Remy, Guinon, Louet, Dopter, Gratia, Legrand, ecc.) e l'intermittente regolare (Liebermeister, Oettinger, Ribierre, Marañon, Lanclin, Sainton, Sergent, Prouvost, Netter, Pontano e Trenti, Remilly, Debré, Pfeffel, Olmer, Massot, ecc.); l'irregolare intermittente quando si hanno complicazioni (Salomon, Liebermeister, Ferria e Morpurgo), e la pseudomalarica (Grandy, Boulanger, Pilet, Debré, Bertrand, Gratia, Legrand, Lavergne, Garria, Merklein, Wolf,

Froelich, Sergent, Ollen, Friedmann, Deicher); la tifosa (Gratia, Legrand, Reilly, Ollen, Dopter); quando non cambia di carattere nell'evolversi dell'infezione (Veratti, Herford, Lereboullet, Cathala, Squarti, Zanetti, Achard).

Fra le complicazioni quella che compare con maggiore frequenza è l'articolare, tanto da assumere un vero valore diagnostico (Liebermeister, Cantieri, Ferrio e Morpurgo, Netter, Durand, Pontano e Trenti, Olmer, Massot, Chalier, Girard, ecc.). La manifestazione più comune è l'artralgia con sintomi obbiettivi più o meno marcati accompagnata in genere da una dolenzia diffusa, da algie, alle ossa, alle masse muscolari, ai tronchi nervosi. Non mancano i casi in cui si potè parlare di vero reumatismo articolare meningococcico (Netter, Durand, Herford, Adler, Pesch, Osler), esitante talvolta in artriti plastiche anchilosanti (Weissembach, Mule, Sergent, Sainton, Bousquet). Secondo Sainton più frequentemente sarebbe colpito il ginocchio e nel 5-20% dei casi esso assumerebbe il carattere di artrite purulenta contenente germi specifici (Osler, Sainton, Bousquet, Herford, Ollen, Tissier). Nel maggior numero dei casi le articolazioni non sono tumefatte, l'a. avverte solo una certa dolenzia in corrispondenza delle linee articolari, altre volte al contrario si ha, come nel nostro caso, un vero edema periarticolare con un leggero arrossamento della cute.

Fra le localizzazioni che possono complicare una meningococcemia ricorderemo: quelle dell'endocardio (Schottmüller, Netter e Salanier, Ollen, Teissier, Reilly, Massa); del pericardio (Ollen, Mallory, Councilmann, Wright); del polmone (Holm, Daviso, Emmon, Bolaffi); della pleura (Mongioles, Loiseleur, Ollen, Bolaffi); del rene (Wallgren, Sabrazés, Carrien, Darien, Relly, Massias); dell'occhio (Netter, Saladier, Lesage, Leloup, Foncin e Jost, Zweig); delle vene (Netter, Debré, Lavergne e Garrit); del testicolo (Dumont, Baron, Tipograf); e nelle forme acutissime quelle dei surreni come vere surrenaliti (Andrews, John, Maclagan, Carnot e P. Marie, Fiessinger, Leroy).

La complicazione però che assume un carattere di maggiore importanza è sempre la localizzazione meningea troppo nota nella sua sintomatologia perchè si debbano spendere troppe parole a suo riguardo. Accennerò soltanto come qualche volta sia stata notata una reazione picide del liquido cefalo rachidiano senza che si potesse mettere in evidenza il meningococco nè batterioscopicamente nè culturalmente nel qual caso occorre andar guardinghi nell'ammettere senz'altro una meningite cerebro spinale potendosi trattare di una setticemia con localizzazione estrameningea. (Concetti, Widal, Pontano e Trenti, Ollen, Marotte, Merklein, Wolf, Froelich); in tal caso il processo sarebbe da identificarsi nella sua patogenesi con quello che si riscontra in caso di ascessi cerebrali, di otiti medie, ecc. La sintomatologia, clinicamente parlando, può essere identica a quella d'una vera meningite mentre questa può presentare una sintomatologia incompleta (Pontano e Trenti, Jemma, Merklein, Wolf, Froelich, Lesnè, Squarti, Zanetti, Chalier, Giraud, Morel, Otter, Lozano, Achard). Ricorderò ancora come nel decorso di una meningococcemia possa aversi una meningite vera con liquor di aspetto normale mentre l'esame cul-

turale dà lo sviluppo del germe e l'esame chimico dimostra l'aumento del contenuto in albumina, in globuline ed in glucosio: in questo caso forse è più esatto pensare che il meningismo sia sostenuto da un fatto di encefalite (Scultze, Pontano e Trenti, Marotte, Dopter e Boidin, Bourdellés, Pestalozza).

Riguardo alle localizzazioni meningee del m. nel decorso di una meningococcemia non solo per considerazioni patogenetiche ma terapeutiche è opportuno ricordare le vedute del Lewkovicz. Come è noto secondo la magigoranza degli autori il focolaio primitivo dell'infezione ha sede nelle meningi: i germi penetrati in circolo abbandonato il torrente circolatorio si localizzano nello spazio sottoaracnoideo; secondo Lewkovicz al contrario il meningococco si localizza nei ventricoli, solo in secondo tempo passa nello spazio sotto aracnoideo attraverso i plessi coroidei: difatti nei casi acutissimi unico reperto è un processo infiammatorio di essi mentre le meningi non presentano alcun segno di reazione, così il liquido ventricolare contiene già meningococchi mentre il liquido cerebro-spinale ne è ancora privo. Secondo detto A. la localizzazione primaria meningea sarebbe poco probabile anche per il fatto che i plessi coroidei sono riccamente vascolarizzati mentre le meningi non sono membrane vascolari, tanto che se la comunicazione fra la cavità dei ventricoli e lo spazio sottoaracnoideo si occlude i meningococchi scompaiono dal liquido cefalorachidiano, l'infiammazione mantiene un carattere sieroso il che proverebbe che la meningite indipendentemente dal processo ventricolare non esiste. I meningococchi troverebbero nei ventricoli condizioni di sviluppo straordinariamente favorevoli di conservazione poichè l'epitelio che li riveste costituisce, al contrario dell'endotelio delle meningi, una valida barriera agli anticorpi del sangue. L'essudato corpuscolato passerebbe dai ventricoli nello spazio sottoaracnoideo e quivi si concentrerebbe per assorbimento, per parte delle meningi, della parte liquida.

Il fatto che la sede prima dell'infezione ha sede nei ventricoli o è prevalente in essi è di grande importanza pratica poichè il focolaio ventricolare dovrebbe fin dall'inizio venire colpito coll'introduzione diretta di siero, la via epidurale non essendo sempre sufficiente a garantire il passaggio di esso fino ai ventricoli. Marfan, non avendo sempre trovato il reperto denunziato dal L. crede che il concetto della corioependimite primitiva (con aracnoidite secondaria) non possa essere generalizzato, pur riconoscendogli un'importanza notevole non solo per quanto riguarda la terapia del fatto meningeo, ma ancora dello stato setticemico.

Una diagnosi certa di meningococcemia può solo essere data dell'emocultura e perchè si possa parlare di meningococcemia lo stato setticemico non deve essere un fatto puramente transitorio. Poichè sembra che con una notevole frequenza ogni caso di localizzazione cerebrale sia preceduto da uno stato setticemico (nell'88% dei casi secondo Bourdellés, nel 45% secondo Amass, nel 25% secondo Austrian) della durata di qualche ora o di qualche giorno, eccezionalmente di qualche settimana (Herrich, Landry, Hamley, Russel). Più esatto sarebbe parlare di setticemia quando questa persiste durante tutto il decorso della meningite (Jäger, Salomon, Guin, Remilly), meglio quando non dà localizzazioni (Liebermeister, Grandy, Boulanger, Pilet, Pestalozza, Cha-

lier, Giraud, Dumont, Baron, Bolaffi, Lesage, Leloup, Teissier, Netter, Salanier, Strauss, Wallgren, Sergent, ecc.) o localizzazioni tardive o ancora segue alla meningite (Lereboullet, Boulanger, Pilet, Lavergne, Garrot).

Il metodo più semplice per la dimostrazione del m. nel sangue è quello di raccogliere 20 cmc. di sangue in 200 cmc. di brodo comune, nel qual mezzo si svilùppa in capo a 4-5 o anche 7-8 giorni e poi procedere a trapianti in agar-sangue o in agar-ascite. L'isolamento poi del germe non va mai disgiunto dalla sua identificazione, ciò che non ha solo un valore teorico. A questo scopo si consigliano parecchi metodi: quello di Robinson: consiste nel mettere 0,5 cmc. di liquido c. r. centrifugato in contatto con uguale quantità di ciascuno dei quattro sieri specifici tipo e tenerlo a bagno maria a 37°: dopo pochi minuti si ottiene un precipitato evidente nel tubetto corrispondente al germe causa dell'infezione. Noi abbiamo tentato tale metodo ed abbiamo ottenuto una volta opacamento col siero corrispondente al m. A e B, una seconda volta solo col siero corrispondente al m. B.

Abbiamo ottenuto risultati identici col metodo Vincent e Bellot mescolando cioè liquido c. r. centrifugato con uguale quantità di siero antimeningococcico tipo e mantenendo il miscuglio a bagno maria per 12-15 ore a 37° o a 55°.

Risultati più sicuri possono ottenersi colle prove agglutinanti fatte col siero dell'a. sui diversi ceppi tipo. Nel nostro caso oltre che l'agglutinazione del m. B si è ottenuto, sebbene in minor grado, quella del m. C fatto da interpretarsi — data l'affinità esistente fra i vari stipiti — come un fenomeno di coagglutinazione anzi che come l'esponente di un'infezione mista. (Bourdellés, Grandy, Boulanger, Pilet, Robinson, Vincent, Bellet).

Pick e Benda, Netter, Salanier, Renault, Caia, Walstrom, Sharpe, Pick, Greck, Moller, quando le emoculture risultano negative consigliano di ricercare il germe prelevando il materiale direttamente dalle pappule, noi abbiamo tentato le culture traendo il materiale dai focolai emorragici con risultato negativo.

In ogni modo occorrerà tener presente che l'infezione può essere determinata da qualsiasi tipo di meningococco, sembra però che concorra con maggiore frequenza il m. B, come sia assai più raro il m. A (Merkel, Froelich, Teissier, Bourdellés, Lozano), eccezionale la forma mista A e B (Tipograff) e il m. C.

Per quanto riguarda la terapia contro la localizzazione meningea la sieroterapia specifica è la terapia d'elezione ricorrendo a sieri polivalenti quando in difetto dell'individualizzazione del germe non possano aversi sieri strettamente specifici. Naturalmente le dosi devono essere sufficienti ricordando che Sainton e Schulmann hanno provato che iniezioni insufficienti possono determinare un aumento dei fenomeni flogistici per una vera mobilitazione del m; di più che le dosi troppo piccole possono rendere il germe meno virulento, ma molto più resistente (Achard, Izar) quando non favoriscono, secondo Austrian, il localizzarsi del m. sulle meningi. In caso di forme ribelli e persistenti anche in assenza di disturbi encefalici Achard crede regola prudenziale iniettare contemporaneamente il siero per via ventricolare (in che con-

corda il Lewkovicz); l'iniezione ventricolare poi si rende sempre necessaria nelle forme bloccate (Lozona, Dopter, Boidin, Guinon, Louet, Netter, Achard), secondo qualche autore anche nelle forme non bloccate (pratica che nel lattante è delle più semplici (Dopter, Boidin, Guinon, Louet, Chalier, Vallery, Valin) ed anche per via atloido occipitale (Ayer, Netter).

Più incerti sono gli autori quando si tratta di combattere il fatto setticemico data la discordanza dei risultati registrati nella letteratura. In genere sembra valere il principio che un meningococco uscito da una sede parameningea, orientato verso la circolazione generale resista alla sieroterapia generale e sia accessibile al trattamento rachidiano; mentre il m. orientato verso le vie aracnoidee deve essere colpito per via generale (Ribierre, Helbert, Bloc). Difatti casi di meningoccemie corrispondenti a scariche intermittenti di germi a sede meningea poterono essere vinte con un trattamento puramente endorachideo (Lavergne, Abel, Ribierre, Bloch, Hèbert): è bensì vero che le iniezioni ripetute di siero possono determinare fenomeni reattivi molto violenti (meningite serica) anche quando le meningi non sembrano direttamente compromesse (per fenomeni di anafilassi?) ma il fatto non deve indurre a sospendere la cura, poichè sembra che essi siano quelli appunto che favoriscono l'esito.

La sieroterapia specifica non sempre ha dato buoni risultati: risultati negativi hanno ottenuto Debré, Bertrand, Marquezy, Lamblinge, Pruvost, Bordet, Baur, Cadvelle, Merklein, Wolf, Froelich, Sergent, Lereboullet, Pilet, Boulanger (Stolte ha anche ricorso alle iniezioni endoperitoneali di altissime dosi: 350 cmc.): se ne lodano Sergent, Francford, Olmer, Massot, Hussendorfer, Dimbray, Marotte quando è impiegata precocemente. Lavergne, Olbe Abel, Chevrel, Bourdinière, Brodin, Marquezy, Wolf danno la preferenza alle iniezioni endovenose fatte con molta cautela facendo molto affidamento sullo schoc che determinano, solo quando questo mezzo si dimostra fallace ricorrono alle iniezioni endorachidee. Nei casi disperati non rifuggono dall'ascesso di fissazione anche ripetendolo dopo 15 giorni quando il primo non ha dato risultati (Netter) tentando magari nel frattempo iniezioni di arsenobenzolo e di cacodilato di soda ad alte dosi

Nemmeno la vaccinoterapia ha dato risultati concordi: non hanno ottenuto risultati Debrè, Bertrand, Macquezy, Cadvelle, Merklein, Wolf, Froelich; ne hanno al contrario ottenuti dei buoni: Sergent, Pruvost, Bordet, Bourges, Rouiller, Jabord, Gandy, Boulanger, Pilet, Codvelle, Lereboullet; (per lo choc provocato?).

Così si son fatti tentativi talvolta con esito favorevole con iniezioni di peptone (Colard), di latte (Vaucher e Schmidt), coll'isoemoterapia (Blumm, Ribadeau Dumas, Brissaud), con endoproteine meningococciche (Luton), colla tripoflavina (Friedmann, Adler, Trüb, Spiess, Fleischermann, Eils, Deicher), con l'arsenobenzolo (Ribierre, Bloch, Hèbert, Lavergne, Adler), con metalli colloidali e col cacodilato di soda (Achard), coll'optochina (Schack, Adler), colla autosieroterapia (Wiener, Adler), coll'urotropina (Adler), col siero antistreptococcico (Stolte).

Risultati altrettanto discordi si ottennero cogli ascessi di fissazione: ot-

tennero buoni risultati Boidin, Weissembach, Hissard, Bourges, Bouiller, Jobard, Bezançon, Jacquelin, Lesnè, Marquezy, Mambling; non ottennero risultati Ribadeau-Dumas, Brissaud, Brule, Candy, Dequignaud, Cadvelle, Lavergne, Garrot, Remilly.

Per tal modo in caso di meningococcemia non è mai il caso di fare affidamento su un determinato metodo di cura: alcuni rimedi che in un determinato caso hanno dato un ottimo risultato possono in un secondo riuscire inutili, tanto che si dovrà procedere molte volte per tentativi: non vanno esclusi da questa riserva neppure i sieri specifici poichè non sempre questi iniettati o sottocute o anche per via endovenosa riescono a raggiungere il focolaio che mantiene lo stato settico. L'iniezione di siero per via endorachidea sembra essere il trattamento base, solo quando il risultato è nullo occorrerà pensare che non è nelle meningi che ha sede il focolaio d'origine della setticemia. E ciò naturalmente non deve per nulla svalutare l'efficacia della sieroterapia specifica.

BIBLIOGRAFIA.

Achard. Journal des Pract., 1924.
Adler. Medizinische Klinik, 1922.
Achard-Meckel. Soc. Méd. des hôpitaux, 1924.
Amas-Eberson. The British med. Journ., 1919.
Ayer. Journ. of the med. Association, 1923.
Baccarani. *Lezioni di Clin. Med. Ospedaliera*, 1923.
Blumm. Soc. Méd. des hôpitaux, 1923.
Boidin-Weissembach. Ibid., 1917.
Bolaffi. Il Policlinico, 1920.
Bauer-Couvelle. Strasbourg Méd., 1923.
Bonnamour-Cobrat. Journ. de Méd. de Lyon, 1920.
Bourges-Rouiller-Jobard. Soc. Méd. des hôpitaux, 1921.
Bourdelles. Presse Méd., 1925.
Brodin-Marquezy-Wolf. Soc. Méd. des hôpitaux, 1923.
Brule. Ibid., 1918.
Cantieri. Riv. Crit. di Clin. med., 1917.
Cardarale. Annali d'Igiene, 1920.
Chalier-Giraud-Morel. Presse Méd., 1927.
Chalier-Vallery-Valin. Soc. de Méd. de Lyon, 1927.
Chevrel-Baurdinière. Soc. Méd. des hôpitaux, 1920.
Clerc-Boulanger-Pilet-Perrochaud. Ibid., 1923.
Cadvelle. Strasbourg Méd., 1923.
Colard. Archiv. Méd. belges, 1919.
Cattaneo. Atti Soc. Scienze Med. e Biol., 1917.
Coussard-Rémy. Paris Méd., 1923.
De Angeli. La Pediatria, 1920.
Debré-Bertrand. Gazette des hôpitaux, 1924.
Debré-Pfeffel. Soc. de Pédiatrie, 1923.
Debré-Ravina-Pfeffel. Bull. Soc. de Pédiatrie, 1923
De Lavergne-Carrot. Soc. Méd. des hôpitaux, 1927.
Dock. Journ. of the Med. Assoc., 1925.
Dopter. *L'infection méningococcique*. Paris, 1921.
Id. Paris Médical, 1924.
Dopter-Boidin. Congrès de Méd. de Bordeaux, 1923.
Dumont-Baron. Soc. Méd. des hôpitaux, 1920.
Flachs. Gesellsch. f. Natur. u. Heilk., Dresda, 1926.
Fletcher. The Lancet, 1919
Fouin-Jost. Ann. d'Oculist., 1927.
Fontanel. Soc. Méd. des hôpitaux, 1924.

FRANCFORT-DIMBRAY. Réunion méd. de l'Est, 1925.
FRIEDMANN-DEICHER. Deutsche med. Woch., 1926.
GANDY-BOULANGER-PILET. C. R. Acad. des Sciences, 1922.
GANDY-DEGUIGNOD. Soc. Méd. des hôpitaux, 1922.
GRATIA-LEGRAND. Le Scalpel, 1924.
GUINO-LOUET. Soc. de Pédiatrie, 1923.
KISSARD. Thèse de Paris, 1920.
JEMMA. Soc. Ital. di Pediatria, 1925.
JANTZEN. Münch. med. Wochenschrift, 1923.
HARTWIG. Ibid., 1924.
HASSEN-FORDEN. Réunion méd.-chirurg. des hôp. de Lille, 1928.
HUTINEL. Bulletin médical, 1923.
HUNDESHAGEN. Deutsche med. Woch., 1924.
KLAUDIUS. Centralbl. f. bakt. u. Parasit., 1924.
IZAR. Paris Méd., 1923.
LANCELIN. Presse Méd., 1927.
LAVERGNE. Rapport au XIXe Congrès de Médecine, 1927.
LAVERGNE-ABEL. Paris Méd., 1928.
LAVERGNE-GARROT. Soc. Méd. des hôpitaux, 1926.
LAMIERRE-LANTEIOUL. Ibid., 1919.
LEREBOULLET-BOULANGER-PILET. Soc. de Pédiatrie, 1923.
LESAGE-LELOUPE. Journ. de Méd. de Paris, 1926.
LESNÉ-GENNES. Soc. de Pédiatrie, 1923.
LESNÉ-MARQUEZY-LAMBLING. Soc. Méd. des hôpitaux, 1926.
LEWKOVICZ. The Lancet, 1924; Monatschr. f. Kinderkeil., 1923.
LOZANO. Archivio Espanoles de Pediatr., 1921.
LUTON. Thèse de Paris, 1926.
MARFAN. Le Nourrisson, 1927.
MARIE. Soc. Méd. des hôpitaux, 1917.
MAROTTE. Ibid., 1924; C. R. Acad. des Sciences, 1924.
MASSA. Giornale di Clin. Med., 1928.
MERKLEIN-WOLF-FROELICH. Paris Méd., 1925.
MENDEL. Monatschr. f. Kinderkeil., 1921.
MOLLER. Virchow's Archiv, 1923.
NETTER. Presse Méd., 1918; Soc. Méd. des hôp., 1923.
NEETER-DEBRÉ. *La méningite cérébro-spinale*. Masson, 1923.
NETTER-SALANIER-PLANCHIER. Presse méd., 1927.
NETTER-SALANIER-STRAUSS. Soc. Méd. de Paris, 1920.
NICOLLE-JOUAN-DEBAIRES. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1919.
OCHSENIUS. Münch. med. Woch., 1924.
OLLEN. Ibid., 1924.
OLMER-MANOT. Rev. méd. de France, 1926.
PACCHIONI. Rivista di Clin. pediatrica, 1918.
PESCH. Klinische Wochenschr., 1925.
PESTALOZZA. Congresso lombardo della Soc. di Pediatria, 1923; Ospedale Maggiore, 1923; Riv. di Clin. Pediatrica, 1921.
PONTANO-TRENTI. Il Policlinico, Sez. prat., 1922.
RELLY. Le Bulletin Méd., 1920.
RENAULD-COIN. Ann. de Méd., 1920.
REMILLY. Soc. de Pédiatrie, 1924.
RIBIERRE-HEBERT-BLOCH. Annales de Méd., 1919.
RIBADEAU-DUMAS-BRISSAUD. Soc. Méd. des hôpitaux, 1918.
ROBINSON. New York Med. Journal, 1919.
ROMANO. La Pediatria, 1920.
ROQUES-TAPIE. Gaz. des hôpitaux, 1920.
SABRAZÈS-MASSIAS. Gazette des Sciences médicales de Bordeaux, 1925.
SCHACH. Münch. med. Woch., 1924.
SAINTON. Archiv. de méd. Navale, 1918.
SAINTON-SCHULMANN. Bulletin méd., 1923.
SEGALE. Pathologica, 1921.
SERGENT. Journ. des Practiciens, 1924.
SERGENT-PRUVOST-BORDET. Soc. méd. des hôpitaux, 1920.

SQUARTI. La Pediatria, 1923.
STOLTE. Verhandl. Aertze Gesellschaft Münch., 1924.
TEISSIER. XIV Congrès Franç. de Médecine. Bruxelles, 1920.
UGHETTI. Avvenire Sanitario, 1921.
VALAGUSSA. *Consultazioni di Clin. Infantile*, 1925.
VARISCO. Riv. Crit. di Clin. med., 1920.
VERATTI. Boll. Soc. med. chirurg. di Pavia, 1919.
VAUCHER-SCHMIDT. Soc. méd. des hôpitaux, 1922.
WALGREB. Acta med. Scandinavica, 1920.
WEISSENBACH. Progrès Méd., 1920.
WERTHER. Gesellschaft f. Natür. u. Heilk. Dresda, 1926.
WICHELS. Münch. med. Woch., 1924.
WIDAL-BRISSAUD. Presse Méd., 1909.
WIENER. Wiener Klin. Woch., 1924.
ZANETTI. Arti Grafiche, Parma, 1920; La Medicina Italiana, 1920.
ZWEIG. Klinische Wochenschrift, 1923.

NOTA BIBLIOGRAFICA

G. MINGAZZINI. *Beiträge zur Morphologie der äusseren Grosshirnhemisphärenoberfläche bei den Anthropoiden (Schimpanse und Orang)*. Arch. f. Psych., Bd. 85. [*Contributo alla morfologia della superficie esterna degli emisferi cerebrali degli antropoidi (scimpansé ed orang)*].

Leggendo questo dottissimo lavoro del prof. Mingazzini non si può non rimanere innanzi tutto sorpresi, considerando la grande pazienza che dev'essergli costato. Il lettore potrebbe anche meravigliarsi che un Clinico della sua specie si sia rinchiuso per non poco tempo in un laboratorio straniero di anatomia patologica del Manicomio, quello di Amburgo, allo scopo di studiare, sopra i cervelli di 15 Schimpanzé (*Troglodites*) e di 3 Orang (*Simiasatyrus*), la morfologia degli emisferi cerebrali, per contemplarne e per misurarne ogni solco e ogni circonvoluzione, per mettere in rapporto le sue osservazioni con quelle degli AA. che lo procedettero fin dagli antichi tempi (ma che esaminarono però pochi esemplari simili) e per far paragoni con la superficie cerebrale dell'uomo, rivolger lo sguardo alla onto- e alla filogenesi e scrutarvi le leggi dell'evoluzione.

Quest'opera recherebbe, diciamo, non poca meraviglia, se non si sapesse che il nostro A., oltre ad essere un Clinico eminente, è anche uno dei più illustri e dei più noti anatomici della Neurologia, e se s'ignorasse ch'egli ha altre volte, in diversi lavori, affrontate queste alte questioni di anatomia normale e comparata del sistema nervoso. Basterà ricordare la sua pubblicazione del 1889 *Ueber die Furchen und Windungen des Gehirns der Primaten und der menschlichen Frucht* e il suo volume *Il cervello in relazione coi fenomeni psichici*. Torino, Bocca, 1895.

In questa attuale monografia, il cui titolo ho posto a capo della recensione, e che costituisce un volume di 220 pagine con 117 figure, con ricca e completa bibliografia, dopo un capitolo d'introduzione, in cui son citati tutti i numerosi ricercatori che studiarono la conformazione del mantello cerebrale nell'uomo e nei primati, l'A. dedica un capitolo a parte all'esame di ognuno dei 15 cervelli di Schimpanzé, che sono riprodotti in nitide fotografie. Essi vengono esaminati partitamente nei loro diversi lobi (faccia esterna e interna), nelle loro diverse circonvoluzioni e nei vari solchi di primaria e di secondaria dignità, con misurazioni precise, con considerazioni comparative, con un metodismo uniforme e con un'indagine minuta e diligentissima.

Ogni constatazione fatta, riguardante, ad es., l'estensione di un lobo, la sua forma, la lunghezza, la direzione di un giro o di una scissura, e così via, non resta reperto sterile, perchè viene posta in relazione con quanto trovarono i precedenti osservatori non solo, ma, ciò che più monta, con il possibile significato filogenetico.

Un analogo studio, se si potesse dire ancor più minuto del primo, viene poi fatto dal Mingazzini sui cervelli dei 3 Orang, allo scopo di esaminarne la morfologia delle circonvoluzioni e dei solchi.

L'A. si dilunga in questa parte del suo lavoro nell'esame dei solchi fondamentali: la *F. Sylvii*, la *F. Parieto-occipitalis* e specialmente la *Fiss. Rolandi*, la cui topografia viene studiata nei suoi rapporti con quella dell'uomo, assurgendo a considerazioni importanti circa lo sviluppo del lobo frontale e di quello parieto-occipitale nelle diverse specie.

Riassumere qui le preziose osservazioni dell'A. per quanto riguarda la conformazione dei diversi lobi (*frontalis, parietalis, temporalis* e *occipitalis*) non è possibile, perchè bisognerebbe rifare tutta la morfologia delle sezioni corrispondenti, a cominciare dalle grandi scissure per finire con le piccole incisure. Diciamo soltanto che, con questo poderoso lavoro, il prof. Mingazzini ci ha mostrato ancora una volta, se bisogno ce ne fosse stato, com'egli sia conoscitore profondo di tutti i più piccoli segreti anatomici del cervello umano. Non possiamo quindi far altro, in questa succinta recensione, che riassumere le principali conclusioni alle quali perviene l'A. con il suo studio.

Intanto, egli dice, dobbiamo constatare questo fatto: l'asimmetria dei solchi nei diversi lobi. La scissura di Silvio è, per es., ora più verticale in un lato ed ora nell'altro; la scissura di Rolando presenta diversa lunghezza e direzione, e da ciò la varietà dell'indice fronto-rolandico e occipito-rolandico. Anche i solchi del cuneo son spesso asimmetrici nei due lati. L'A. ricorda, a questo proposito, tutte le varietà di biforcazione, di anastomosi e di direzione, nonchè tutte le differenze morfologiche delle circonvoluzioni di destra e di sinistra in uno stesso lobo e nelle sue diverse facce. Sarebbe compito non agevole, come sopra si disse, ricapitolare tutte queste indagini e richiamare tutte le constatazioni fatte dal prof. Mingazzini per ogni solco e per ogni circonvoluzione cerebrale degli antropoidi. Risulta intanto dalle sue osservazioni, concordanti con quelle di Gratiolet, di Turner, di Bischoff, di Müller, di Sperino, di Bolk, di Sergi e di Zuekerkandl, che i solchi e i giri dello Schimpanzé mostrano grandi varietà e più numerose asimmetrie di quelle constatate nell'Orango.

Dopo aver trattato della *pars opercularis* del lobo frontale, per metterla in rapporto col centro di Broca del *Genus Homo*. l'A. prende da ultimo in considerazione le circonvoluzioni parieto-occipitali esterne.

Nell'ultima parte del suo lavoro egli riassume i concetti fondamentali che derivano dallo studio della morfologia della superficie esterna degli emisferi cerebrali degli antropoidi. Pare intanto che risulti evidente — egli dice — la tendenza degli emisferi cerebrali degli Antropoidi ad estendersi in superficie, non però verso un tipo definito, e, in ogni caso, non sempre del tutto simile a quello dell'*Homo sapiens*. Comunque sia, certamente l'evoluzione consiste in questo fatto essenziale: estensione dei giri cerebrali in genere e di quelli destinati ai centri fasici e associativi in ispecie. Probabilmente l'uomo da un lato e gli antropoidi attuali dall'altro originano da uno stesso tronco. Lo Schimpanzé però si presenta come il più evoluto degli antropoidi, avvicinandosi all'uomo più del gorilla e molto più dell'orango.

Se si considera infine, da un punto di vista generico, quali possan essere i rapporti fra il cervello umano e quello dei primati, si trova, in questo studio, una conferma della teoria darwiniana circa i principii che governano la discendenza e l'evoluzione della specie umana.

Questi, per sommi capi, i concetti generali che scaturiscono dal dotto lavoro del nostro neurologo; lavoro che non si presta ad essere qui riassunto ampiamente, ma che dovrà essere letto attentamente dagli studiosi di anatomia umana, di anatomia comparata, di antropologia e di neurologia. Finiamo col dire soltanto, che una siffatta opera di scienza e di pazienza, destinata a comparare la superficie del cervello umano con quella degli antropoidi allo scopo di poter assurgere possibilmente a qualche concezione fondamentale circa l'antropogenia — opera che affonda le sue radici in molti campi dell'umano sapere, non esclusa la filosofia — porta in sè la marca di fabbrica dei grandi e classici anatomici del sistema nervoso.

Prof. V. Ascoli.

Roma, 1929 - Stab. Tip.-Lit. Armani di M. Courrier. V. Ascoli, dir. e resp.

Anno XXXVI Roma, 1° Maggio 1929 Num. 5

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Lo sforzo nella patogenesi del pneumotorace e dell'enfisema sottocutaneo.

Dott. Prof. SALVATORE DIEZ, docente nella R. Università di Roma.

Fra le cause etio-patogenetiche del pneumotorace sono dagli autori annoverati gli sforzi corporei od altri atti, come la tosse, lo starnuto, il soffiare, il gridare forte, che si ritiene provochino un aumento della pressione endopolmonare.

Non è stato però ancora ben definito quale sia il valore causale di tutti questi fatti: se, cioè, essi possano provocare il pneumotorace per effetto della sola loro azione, o in concorso di condizioni patologiche esistenti nell'organo respiratorio, e, in questa ultima ipotesi, se abbiano un reale valore deterministico, o non rappresentino invece un mero elemento occasionale.

La questione che, come tutte le altre riguardanti il nesso di causalità fra traumi, o fatti violenti in genere, e malattie aveva un valore soltanto dottrinario in addietro, ha una grande importanza nell'applicazione pratica della legge contro gli infortuni.

Problemi identici a quelli riguardanti il pneumotorace si presentano anche nei confronti di altre entità morbose, che pure trovano origine in una lacerazione del polmone e della pleura: l'enfisema sottocutaneo, sia locale che generalizzato, e quello mediastinico. È opportuno quindi riunire in una unica trattazione lo studio di questi problemi.

I trattati di medicina e chirurgia non si occupano affatto della questione cui ho accennato: fra quelli speciali di traumatologia del lavoro e di medicina legale degli infortuni solo qualcuno ne fa cenno (Borri). La omissione della trattazione in questi ultimi è forse dovuta al fatto che negli infortuni

sul lavoro il pneumotorace che si osserva più comunemente è quello causato da ferite penetranti del torace, o da lacerazioni polmonari verificatesi in seguito a traumi che schiacciano o contundono il torace. Tuttavia non manca qualche autore che si è occupato del pneumotorace e dell'enfisema in seguito a sforzo anche sotto i rapporti infortunistici; fra quelli a me noti ricorderò il Mori (1910) ed il Berri (1926).

Un caso da me osservato recentemente, e che illustrerò, mi ha condotto a studiare l'argomento ai fini di stabilire specialmente in quali casi il pneumotorace e l'enfisema comparsi dopo sforzi lavorativi, rivestano i caratteri di malattie costituenti infortunio.

Pneumotorace ed enfisema da traumi esterni.

Prima di parlare del pneumotorace da sforzo occorre qualche cenno su quella forma che più propriamente può chiamarsi traumatica, e che si verifica dopo lesioni traumatiche esterne interessanti il torace.

Varie sono le sue origini. Il più delle volte l'aria penetra nel cavo pleurico dall'esterno a mezzo di ferite che interessano la parete toracica e la pleura parietale (pneumotorace esterno); se oltre le pareti la ferita interessa il polmone, può aversi penetrazione d'aria non solo dall'esterno ma anche attraverso le vie respiratorie.

Un trauma toracico (contusione, schiacciamento, tamponamento, caduta dall'alto, ecc.) può produrre un pneumotorace di origine polmonare (interno) quando, pur non ledendo i tessuti molli della parete, causi la frattura di costole; in questi casi la lacerazione pleuro-polmonare è causata dallo spostamento delle ossa fratturate. Nelle ferite penetranti si può avere, oltre al pneumotorace, anche l'enfisema sottocutaneo quando, o per chiusura della ferita cutanea, o per obliquità dei suoi margini, l'aria proveniente dal polmone lacerato sotto i colpi di tosse, attraverso la scontinuità della pleura parietale, penetra dai tessuti della parete. Può esistere enfisema senza pneumotorace nei casi in cui questo non possa formarsi per aderenze pleuriche esistenti in prossimità della lacerazione: l'aria alveolare, sotto la pressione esercitata dai colpi di tosse, viene spinta verso la parete toracica diffondendosi nel cellulare. Più frequentemente si ha l'enfisema nelle lacerazioni dei due foglietti pleurici e del parenchima polmonare susseguenti a fratture di costole con cute integra.

In tutti questi casi nessuna questione può sorgere sui rapporti di causalità fra trauma e malattia essendo ben chiara la patogenesi di questa ed evidente il nesso.

Vi ha, però, un altro gruppo di pneumotoraci sui quali molto in passato si è discusso, non tanto a riguardo della loro esistenza quanto, specialmente, della loro interpretazione patogenetica. Sono questi i casi in cui la penetrazione dell'aria nel cavo pleurico avviene per lacerazione del polmone consecutiva a contusione del parenchima pur senza lesioni di continuo esterne e fratture di coste.

Le osservazioni datano da tempi remoti e sono ormai abbastanza numerose per poter dubitare della loro esistenza. Ne troviamo traccia nel trattato

di chirurgia del Boyer, e nelle pubblicazioni di Laennec, Rocques (1829), Smith (1840), Saussier (1841), Bailly (1853), Jobert de Lamballe, Paillard e Marx, ecc.

Le lacerazioni del parenchima si verificano nelle contusioni polmonari di 3° grado, secondo la classificazione del Lamballe.

Il problema riguardante la loro patogenesi è stato risolto, a mio parere, in modo definitivo dopo gli studi di Gosselin, confermati dalle esperienze di Bailly, di Courtois e di Carrara, e quelli di Peyrot.

Accennerò brevemente ai loro risultati data l'importanza che hanno per risolvere il problema riguardante l'uffizio esercitato dallo sforzo nella patogenesi del pneumotorace.

Il Gosselin aveva osservato che il polmone essendo un organo molle, spugnoso, non a tessuto compatto come il fegato, la milza, il rene, non poteva essere contuso, o altrimenti leso, da un trauma che deformasse o schiacciasse la gabbia toracica, perchè non avrebbe opposto alcuna resistenza alla forza comprimente. Data la sua elasticità, sotto l'azione compressiva delle pareti toraciche esso subiva passivamente gli effetti di questa forza, facendo sfuggire l'aria dagli alveoli verso l'esterno, e deprimendosi. Egli ritenne, però, che se fosse rimasta impedita la fuoruscita dell'aria per chiusura della glottide, il polmone, non potendosi più deprimere per svuotamento degli alveoli, avrebbe conservato una resistenza nei suoi tessuti da opporre validamente alla potenza costituita dalla forza compressiva esercitata sul parenchima dal torace che subiva l'azione traumatica, e avrebbe risentito esso stesso gli effetti dello schiacciamento o del colpo contundente. La chiusura della glottide, con consecutivo impedimento alla fuoruscita dell'aria polmonare, si sarebbe avuta, secondo Gosselin, in tutti i casi di lacerazione e contusione parenchimale per movimento istintivo di difesa, che si traduce nell'atteggiamento dello sforzo, fatto da parte di chi sta per subire un grave trauma toracico.

Bailly e Courtois, con esperienze più tardi confermate da Riedinger, hanno dimostrato la fondatezza dell'ipotesi avanzata dal Gosselin; essi ottennero la compressione del polmone senza lacerazioni o fenomeni di contusioni quando facevano cadere pesi sul torace di cadaveri con le vie aeree pervie; constatarono invece soluzioni di continuo parenchimali quando impedirono la fuoruscita dell'aria dagli alveoli con la chiusura di un bronco.

La controprova in vivo fu data dagli esperimenti di Carrara, il quale osservò che non si verificano alterazioni del polmone quando manchi la chiusura spontanea o riflessa della glottide per narcotizzazione degli animali sottoposti a traumi contusivi toracici.

È dimostrato, quindi, che la chiusura della glottide trasforma il polmone da organo afflosciabile in un organo solido, paragonabile, per la resistenza offerta, ad una vescica chiusa e fortemente distesa dall'aria, e perciò suscettibile di risentire patologicamente, sia sotto forma di alterazioni contusive che di soluzioni di continuo, gli effetti di una forza agente su di esso.

Io ritengo che il meccanismo suaccennato non è il solo per cui si possono avere lacerazioni del polmone. A me pare accettabile anche l'ipotesi formulata dal Peyrot, il quale osservò che non in tutti i casi poteva verifi-

carsi quella chiusura spontanea o riflessa della glottide che è il fondamento della teoria patogenetica del Gosselin. Il polmone, a causa della pressione negativa esistente nella cavità pleurica aderisce completamente, a mezzo dei due foglietti pleurici a contatto immediato l'uno con l'altro, alla parete toracica, seguendo tutte le variazioni di forma e di ampiezza che avvengono in essa, sia nel meccanismo fisiologico della respirazione, che nelle deformazioni consecutive a traumi. Può avvenire che in seguito a grave schiacciamento del torace il polmone non abbia elasticità sufficiente per assumere la nuova forma voluta dalle deformazioni che avvengono nella cavità (ad esempio eccessiva lunghezza del diametro trasverso) e si laceri nei punti che subiscono maggiormente la distensione, specialmente in quelli cui è consentita una minore estensibilità, cioè in prossimità dell'ilo. Questo meccanismo a me pare possa con maggiore facilità verificarsi quando esistono aderenze pleuriche, punti di fissazione del polmone che si oppongono a quella libertà di espansione che è necessaria al polmone per plasmarsi nella cavità patologicamente deformata.

Si verifichi l'un meccanismo e l'altro, è certo che il parenchima polmonare può lacerarsi in punti non corrispondenti topograficamente a quelli su cui agì il trauma.

Il fatto fu constatato oltre che da König; da Hewson che osservò una rottura della base del polmone destro interessante anche il diaframma, in un soggetto che aveva subìto un trauma fratturante una costa nella parte alta del torace; da Schmith che segnalò tre rotture in differenti parti, prodotte da un unico colpo; da Marjolin che osservò una lacerazione nel punto corrispondente a quello traumatizzato, ed un'altra nel punto opposto. Si hanno, pertanto, lacerazioni traumatiche dirette del polmone quando esse avvengono in corrispondenza della regione colpita, e indirette se a distanza più o meno considerevole.

Le ragioni per cui avviene il pneumotorace, date le modalità dei meccanismi patogenetici esposti, sono ovvie. Esso può verificarsi non soltanto per dilacerazioni (nel qual caso il pneumotorace è sempre immediato), ma anche per scoppio di bolle enfisematose formatesi in seguito al trauma polmonare; si ha allora un pneumotorace secondario che può manifestarsi a qualche giorno di distanza dal trauma. È stato, infatti, osservato all'esame necroscopico che nel polmone contuso possono esistere macchie irregolari, rosso-nerastre, in mezzo alle quali la pleura è sollevata da bolle d'aria ordinariamente assai piccole, ma che possono raggiungere anche 2-3 cm. di diametro e più; placche d'enfisema sotto-pleurico possono osservarsi anche su zone non emorragiche. In questi casi non è esistito in vita un pneumotorace, ma niente vieta di credere che se la morte non fosse sopravvenuta, il successivo ingrandirsi delle vescicole sottopleuriche per il protratto passaggio in esse dell'aria degli alveoli sottostanti resi discontinui dal trauma, avrebbe provocato la rottura della pleura con consecutiva formazione di pneumotorace. Ricordo, a questo proposito, un caso riferito da Leclerc, in cui si ebbe, in seguito a caduta, un pneumotorace bilaterale: il primo comparve dopo tre settimane ed il secondo dopo due mesi dal trauma.

La lacerazione traumatica del polmone può provocare, oltre al pneumo-

torace, l'enfisema sottocutaneo e mediastinico, versamento di sangue nella cavità pleurica (emo-pneumotorace) e emottisi.

L'enfisema sottocutaneo si verifica più facilmente quando i due foglietti pleurici lacerati sono aderenti, e può generalizzarsi a tutto il corpo.

L'enfisema mediastinico si ha quando esista una scontinuità della pleura mediastinica, per penetrazione dell'aria prima nella cavità pleurica, poi in quella mediastinica; il fatto si verifica specialmente quando la scontinuità funzioni a valvola.

Può aversi anche enfisema mediastinico senza pneumotorace quando, non avendo il trauma lacerato la pleura, ma solo il tessuto polmonare, l'aria da questo fuoruscita per dissecazione del connettivo interstiziale, giunga lungo i bronchi e poi lungo l'ilo, fino al mediastino.

Pneumotoraci consecutivi a sforzi.

Come già dissi, per le questioni di infortunistica che ad esso si collegano, molta importanza acquista lo studio del pneumotorace attribuito a sforzi corporei.

Per sforzo deve intendersi lo sviluppo in grado intenso e sempre maggiore della norma, in un tempo concentrato, di energie muscolari, allo scopo di vincere una resistenza o di opporsi ad una potenza. L'intensità dello sforzo varia a seconda dell'entità dinamica dell'ostacolo da superare e perciò può essere di vario grado: da un impiego di energie muscolari di poco maggiori all'ordinario, all'esplicazione della massima energia di cui l'organismo è capace. Per eseguire lo sforzo noi assumiamo gli atteggiamenti del corpo più adatti per esplicare l'energia voluta e per compiere lo speciale lavoro propostoci.

Si è discusso molto, nella medicina legale degli infortuni, sui caratteri che deve avere lo sforzo per costituire la causa violenta di cui parla la legge.

A me pare che la determinazione di questi caratteri è implicita nella stessa denominazione: lo sforzo è di per sè stesso un atto anormale perchè implica un impiego di forze maggiori di quelle necessarie per gli atti della vita ordinaria. Chi dice sforzo, quindi, ammette implicitamente l'esistenza di un atto anormale, più o meno violento ma sempre violento. Ogni qualvolta, pertanto, noi ci troviamo di fronte ad un'estrinsecazione di energie che fuoresca dall'ordinario, in un tempo concentrato, abbiamo una causa violenta.

Dato che lo sforzo altro non è se non un atto fisiologico dinamicamente esagerato, che nel compiersi può, per effetto delle energie stesse che esso sviluppa, danneggiare l'organismo che lo eseguisce, esso può ben chiamarsi trauma: trauma interno perchè ha sull'organismo su cui agisce la sua origine dinamica, per distinguerlo da quello esterno, costituito da una forza estrinseca.

In stretto senso quindi, il pneumotorace attribuito a sforzi dovrebbe far parte del gruppo dei pneumotoraci da causa traumatica.

I diversi problemi patogenetici, però, che al primo si connettono, consigliano una trattazione a parte.

Lo sforzo e la meccanica respiratoria. — Il primo quesito che dobbiamo porci è di vedere se in base alle nostre cognizioni di fisiopatologia sia possibile ammettere che uno sforzo possa, per l'azione patogenetica che da esso deriva, produrre in una pleura e in un polmone normali, la lacerazione che è causa del pneumotorace.

Per risolverlo dobbiamo stabilire bene quali siano gli effetti dello sforzo sulla meccanica respiratoria.

Secondo le più antiche opinioni dei fisiologi per compiere uno sforzo occorre un'inspirazione, profonda, cui segue a glottide chiusa una contrazione energica dei muscoli del tronco e degli arti; il tronco irrigidito costituirebbe il fulcro della messa in forza delle leve che sono necessarie per superare le resistenze che ci proponiamo di vincere, quando non costituisce esso stesso una leva. In questi atteggiamenti del corpo i muscoli preposti alla respirazione eserciterebbero un'azione antagonista al movimento inspiratorio, tendendo energicamente alla riduzione della cavità toracica, e quindi all'espirazione; questa, d'altra parte, non potendo compiersi per la chiusura della glottide che impedisce la spremitura dell'aria dal polmone, ne deriva un aumento della pressione dell'aria negli alveoli. Marey definisce lo sforzo una tendenza energica all'espirazione mentre la glottide è chiusa e impedisce la fuoruscita dell'aria dagli alveoli.

Si avrebbe così, nello sforzo, se pure in grado minore, lo stesso fenomeno che, secondo la teoria di Gosselin, si verificherebbe quando il torace è schiacciato da un trauma esterno, e la glottide si trova in stato di chiusura. Secondo il Borri l'aria endopolmonare si troverebbe in uno stato di tensione statica, e produrrebbe uno sfiancamento degli alveoli e qualche volta la loro lacerazione; all'aumento della tensione alveolare si unirebbe, per facilitare la rottura del parenchima, un coefficente non trascurabile, l'aumento della pressione sanguigna determinato dallo sforzo nei vasi polmonari. Per quest'autore, pertanto, la lacerazione del tessuto polmonare e dei vasi sanguigni in seguito a sforzo, non sarebbe dovuta che ad una contusione indiretta dell'organo.

Secondo queste vedute, adunque, durante lo sforzo gli alveoli si troverebbero nella massima distensione a causa dell'inspirazione profonda praticata prima d'iniziarlo, e sarebbero, d'altra parte compressi da tutte quelle forze che aumentando la pressione endotoracica, tendono allo svuotamento dell'aria. La chiusura della glottide opponendosi, però, alla fuoruscita dell'aria, le pareti degli alveoli sarebbero messe a dura prova dalla tensione che raggiunge l'aria in essi contenuta, e si lacererebbero quando la loro elasticità fosse superata.

A dimostrare l'infondatezza di questa teoria, e più specialmente del presunto aumento della tensione dell'aria endopolmonare, sono intervenute più recentemente le esperienze del Pieraccini, che a me paiono esaurienti, sia perchè eseguite con tecnica ben appropriata, che rendeva impossibili errori di osservazione, sia per i risultati concordi avuti dalle diverse prove.

Il Pieraccini, infatti, in tre soggetti tracheotomizzati, riuscì, con adatti congegni, a studiare il comportamento della meccanica respiratoria, ed a mi-

surare l'andamento della pressione endopolmonare, sia durante gli sforzi volontari che durante quelli che egli chiama involontari. Egli considera sforzi volontari quelli costituiti da un'azione sinergica delle forze muscolari, momentanea o di breve durata, compiuta allo scopo di vincere una resistenza esterna, ed involontari quelli destinati a vincere una resistenza interna, come la espulsione di masse fecali o di un feto. Tra le due varietà di sforzi, nonostante analogie e somiglianze del tutto esteriori, egli ottenne una differenza spiccata nel modo di comportarsi dell'organismo; i due atti perciò, secondo il Pieraccini, si diversificherebbero molto più di quanto non si identifichino.

L'illustre patologo fiorentino constatò che sotto lo sforzo la glottide si chiude tanto più rapidamente ed energicamente quanto più il conato si compie in modo brusco e violento. In tutte le ricerche fatte trovò che negli sforzi volontari manca in genere l'inspirazione profonda che comunemente si ritiene debba precedere lo sforzo, e che si ha costantemente sospensione del respiro durante la fase conatica.

La pressione intratoracica fu costantemente, durante lo sforzo, eguale a quella dell'aria atmosferica, ciò che è conseguenza naturale dell'apnea conatica.

Non, quindi, tendenza alla espirazione si avrebbe durante lo sforzo, con consecutivo aumento della pressione dell'aria endoalveolare, come finora si è creduto, ma pausa respiratoria, senza aumento di pressione.

L'apnea conatica si osserva il più delle volte nell'acme dell'inspirazione, meno frequentemente nell'acme dell'espirazione; compiuto lo sforzo si hanno una o più respirazioni attive.

Il Pieraccini analizzando l'esperimento del Marey, che avrebbe trovato nell'esecuzione dello sforzo un aumento della pressione dell'aria nei polmoni uguale a 12-14 cm. di mercurio, attribuisce quest'aumento alla fase espiratoria che segue lo sforzo, a quella cioè in cui la glottide è già aperta e l'aria sotto pressione fuoresce dagli alveoli, non alla fase contemporanea allo sforzo e caratterizzata dalla pausa respiratoria a glottide chiusa. È evidente che per il fatto che l'aria ha libera uscita verso l'esterno quell'aumento di pressione che fu constatato dal Marey non può ripercuotersi sulle pareti alveolari.

La pressione addominale si comporta in modo antagonista a quella toracica: aumenta durante lo sforzo volontario a causa della contrazione dei muscoli addominali (retti, obliqui esterni ed interni) che tendono a ridurre la cavità.

Anche i tracciati toracografici rilevati durante lo sforzo dimostrano che la contrazione muscolare non tende affatto a ridurre i diametri della cavità toracica ed a produrre quindi quella contusione indiretta polmonare di cui parla il Borri; il perimetro toracico, al contrario, aumenta durante tutto il tempo in cui perdura lo sforzo, per ridursi bruscamente col cessare di questo. L'aumento è dovuto, secondo il Pieraccini, non già a dilatazione inspiratoria, non necessaria, come si è detto, per l'esecuzione del conato, ma ad una modificazione di forma e ad un aumento della circolazione sanguigna nei muscoli toracici che entrano in contrazione.

Le esperienze del Pieraccini hanno altresì dimostrato che diverso è il

comportamento della pressione endotoracica negli sforzi che egli chiama involontari. Nella defecazione, infatti, e nella minzione, il conato è preceduto da una inspirazione e si compie durante un'espirazione forzata. La contrazione energica di tutti i muscoli espiratori, toracici e addominali, produce un aumento della pressione nelle due cavità; il diaframma si abbassa per aumentare la spinta sui visceri addominali, data dalla contrazione dei muscoli del torchio.

Risultati sempre identici a quelli ottenuti nei soggetti tracheotomizzati il Pieraccini ottenne anche esperimentando su individui normalmente respiranti per la glottide.

Da tutte queste ricerche, che a me paiono, ripeto, esaurienti, due fatti risultano principalmente che hanno importanza grandissima nei riguardi della patogenesi del pneumotorace da sforzo: il non verificarsi, durante lo sforzo volontario, dell'aumento della pressione endopolmonare, e la mancanza di una azione muscolare tendente a ridurre l'ampiezza della cavità toracica. Il polmone quindi non è sottoposto, durante lo sforzo, nè a forze compressive che tendano a schiacciarlo, nè a forze agenti dall'interno in senso opposto, come sarebbero quelle costituite dalla aumentata tensione dell'aria alveolare; non possono perciò verificarsi quelle speciali condizioni favorevoli allo scoppio degli alveoli polmonari da alcuni autori invocate per spiegare la patogenesi del pneumotorace da sforzo.

Per comprendere, d'altronde, il meccanismo respiratorio durante lo sforzo, basta pensare all'uffizio che deve esercitare il torace nell'esecuzione del conato, uffizio che essendo di fulcro alle leve, quando non è esso stesso di leva, non è possibile sia compiuto diminuendo quella rigidità delle sue pareti senza la quale verrebbe meno tutta la resistenza che esso è chiamato a sviluppare. Il torace deve rimanere rigido, tetanizzato quasi, nella posizione in cui si trovava quando il conato è iniziato. Non importa che esso sia in posizione di inspirazione profonda, o media, o di iniziale espirazione; quel che è indispensabile è la sua immobilità scheletrica, qualunque sia la posizione assunta quando il soggetto si accinge a compiere lo sforzo. La stessa chiusura della glottide è, a mio modo di vedere, un atto involontariamente compiuto per impedire che con un movimento respiratorio venga meno la rigidità e la potenzialità di resistenza del torace; non si può, perciò, concepire che da parte di un organismo, nell'atto in cui per eseguire un lavoro esso ha bisogno del concorso sinergico di tutte le sue forze, siano messe in gioco forze contrastanti allo scopo ultimo da raggiungere.

Dalla natura della resistenza da vincere e dall'atteggiamento che assume il corpo per eseguire lo sforzo voluto, io ritengo che derivi la necessità di compiere o meno un'inspirazione iniziale. È evidente, ad esempio, che nell'atto di lanciare un sasso o di battere fortemente su un corpo, il movimento delle braccia esige una dilatazione preconatica del torace, e quindi un'inspirazione profonda; nel tiro alla fune o mentre si fa trazione su un grosso peso, è noto che prima di iniziare lo sforzo i lavoratori compiono una profonda inspirazione, cui segue la pausa conatica, al cessare della quale i muscoli vengono rilassati mentre l'aria viene espirata con emissione alle volte di un grido ritmico.

Il Pieraccini ritiene che secondo lo sforzo fisico si compie concentrico od eccentrico ad un punto che possiamo considerare come centro del torace si ha rispettivamente una espirazione od una inspirazione all'inizio dell'atto conatico.

La conclusione è che in qualunque fase respiratoria si compia lo sforzo, la pressione endopolmonare non è mai superiore a quella atmosferica, che non è necessaria nè indispensabile una inspirazione preconatica e che la posizione del torace in fase inspiratoria od espiratoria è in rapporto con l'atteggiamento del corpo e delle leve operanti.

Durante gli accessi di tosse, pur non verificandosi la chiusura della glottide, può aversi un aumento della pressione endopolmonare per le violente espirazioni che durante quest'atto si compiono. La tosse è, infatti, un atto riflesso determinato da secreti ed essudati esistenti lungo le vie aeree, o da sostanze solide, liquide, gassose irritanti ivi penetrate, e consiste in forti e rumorosi colpi espiratori che determinano la forzata apertura della glottide preventivamente chiusa, e fanno espellere gli agenti stimolanti.

Aumento della pressione si può avere anche nell'atto di soffiare, quando l'espirazione, dopo una inspirazione profonda, è eseguita con energia per vincere l'ostacolo che si oppone al libero passaggio dell'aria dalla bocca in una cannula a stretto diametro.

Alla tosse specialmente sono stati attribuiti alcuni pneumotoraci. La normale elasticità però, delle pareti alveolari è tale da non essere superata dall'aumento di pressione che in quell'atto si produce, aumento che, per quanto energica possa essere la contrazione espiratoria, non è nè grande nè duraturo, trovando rapidamente l'aria la via d'egresso per la bocca. I casi di pneumotorace comparsi in seguito a tosse presumono, come vedremo in appresso, la preesistenza di alterazioni del parenchima polmonare e nella pleura che riducono la loro resistenza alla tensione dell'aria alveolare.

In alcuni casi possono, nell'esecuzione dello sforzo, *ma indipendentemente dal meccanismo respiratorio a lui proprio,* verificarsi fatti che creano nel polmone condizioni analoghe a quelle che si verificano dopo contusioni toraciche.

Supponiamo che un operaio in atteggiamento conatico spinga un corpo pesante direttamente col torace, oppure debba eseguire movimenti o assumere posizioni con gli arti superiori che importino brusche compressioni del torace: ne risulta una riduzione della cavità. Si verificano, allora, condizioni che producono aumento della pressione endopolmonare: cavità toracica da una parte, di volume inferiore a quello esistente quando avvenne la chiusura della glottide per compiere lo sforzo; impossibilità, dall'altra, per il polmone di svuotarsi dell'aria.

Ci troviamo, in una parola, di fronte a condizioni analoghe a quelle che abbiamo viste negli esperimenti di Bailly e di Courtois, se pure differenti per grado. Le compressioni toraciche fisiologiche di cui ho parlato non possono, però, paragonarsi per potenzialità lesiva, a quelle che si hanno dopo traumi esterni toracici (tamponamento, schiacciamento, caduta dall'alto, urto violento), e perciò non possono condurre a identici effetti. L'aumento della pressione endo-alveolare che deriva dalle prime non è così grande da vincere la

normale resistenza delle pareti alveolari e della pleura; per produrre lacerazioni in un polmone del quale siano state chiuse le vie di uscita dell'aria è necessario l'impiego di considerevoli forze comprimenti, quali non si hanno nell'esecuzione di atti lavorativi.

Anche in questi casi, pertanto, l'aumento di pressione non può produrre la rottura dei tessuti che quando la resistenza di essi sia grandemente menomata per processi morbosi preesistenti.

Altre condizioni che importano rapide e violente modificazioni di forma del torace possono verificarsi nella vita lavorativa, capaci di produrre, quando esistano determinate alterazioni morbose, lacerazioni polmonari.

È noto che i polmoni per la pressione negativa esistente nella cavità toracica si adattano completamente ad essa mantenendosi sempre aderenti alle pareti qualunque sia l'ampiezza e la forma della cavità stessa; cambiando perciò la forma del torace cambiano forma anche i polmoni per plasmarsi alla cavità che risulta dalla nuova forma.

Parlando degli effetti dei traumi esterni sui polmoni abbiamo visto come in casi consimili può avvenire, secondo Peyrot, che il polmone nell'assumere la nuova forma subisca stiramenti che vincono l'elasticità dei tessuti nei punti di minor resistenza o in quelli in cui il viscere è fissato contro la parete da aderenze pleuriche, causando lacerazioni. Identici effetti a me pare possano produrre anche le brusche modificazioni di forma che si hanno nel torace eseguendo con violenza determinati atti fisiologici-lavorativi: ad esempio il lanciare un corpo pesante a distanza, o il sollevare un peso da terra, e poi lanciarlo con forza lontano, ecc. È evidente che quanto minore è la resistenza dei tessuti per i processi morbosi in essi esistenti, tanto più facilmente l'esecuzione di questi atti potrà produrre la lacerazione.

I presunti pneumotoraci da sforzo e la loro interpretazione. — Da quanto ho sopra esposto risulta, adunque, che uno sforzo per quanto straordinario ed eccezionale esso sia, non esercita sul meccanismo della respirazione alcuna azione che possa determinare aumento della pressione endo-alveolare con consecutivo pneumotorace. Si può ammettere soltanto che questa pressione aumenti quando speciali atteggiamenti del corpo comprimano o deformino il torace in modo da ridurre, mentre la glottide è chiusa per il conato, la cavità toracica; l'aumento però della pressione che in questi casi risulta, non è tale da potersi paragonare a quella che si ha in seguito a gravi traumi contusivi o a schiacciamento del torace, onde non può vincere, in tessuti normali, l'elasticità del parenchima e della sua sierosa e produrre lacerazioni.

Tuttavia molti sono i casi, nella letteratura, di pneumotoraci attribuiti direttamente o indirettamente a sforzi corporei. Sulla loro interpretazione è necessario soffermarsi. Strumpell ne riportò due casi: uno insorto in una donna nell'atto di stendere il bucato, ed un altro in un giovane nel remare. Dieulafoy dice che in seguito a sforzo può apparire un pneumotorace, sia o no il soggetto enfisematoso, ma aggiunge che l'enfisematoso può egualmente essere colpito all'improvviso da pneumotorace, anche quando non ha fatto sforzo alcuno.

Anche da altri trattatisti, oltre che dai precedenti, furono registrati

pneumotoraci sopravvenuti in seguito a sforzi di varia natura: atto di gettare a terra un fardello (Ferrari); di sollevare una trave (Bernutz e Desnos); di battere col martello (Dutil); di suonare la tromba (Widal). Stiller, citato da Sand, ha visto, in un soggetto in apparenza sano, comparire il pneumotorace in seguito a starnuto; Rénault, in seguito a sforzi fatti nel coito; Borri in un bambino affetto da pertosse; Chauffard in una giovane donna, che rispose negativamente alla prova fatta con la tubercolina, nello sforzo fatto per sollevare da terra un bambino. Il Gaillard ha osservato nelle giovani reclute dedite allo *sport* dei pneumotoraci in seguito a sforzi della vita militare, che egli chiamò «pneumotoraci dei coscritti». Questo autore, che è uno di quelli che più diligentemente studiarono la questione, avendone raccolto fino al 1892, 37 casi, non ritiene che allo sforzo spetti, nella patogenesi del pneumotorace, alcuna importanza; egli attribuisce la lacerazione allo scoppio di piccole bolle di enfisema facilmente esistenti in individui che abitualmente fanno esercizi fisici e sforzi violenti.

Genevrier descrisse due casi verificatisi in soggetti in apparente ottima salute; constatò, però, che la lacerazione era avvenuta in corrispondenza di tubercoli sottopleurici. In un caso di Le Play e Crouzon, si ebbe pneumotorace accompagnato da enfisema sottocutaneo generalizzato in un individuo affetto da lesioni cavitarie tubercolari. Fiori studiò il caso di un marinaio nel quale il pneumotorace era comparso mentre spiccava un salto per salire dalla spiaggia sulla barca; mentre a prima vista sembrava, avendo potuto escludere l'esistenza di tubercolosi o di altre malattie polmonari, che unica causa della malattia fosse stato lo sforzo, successive accurate indagini dimostrarono che il soggetto era affetto da aderenze pleuriche consecutive a pleurite pregressa.

Casi analoghi sono stati descritti da Ewart, Zahn, ecc.. Cahn e Brumer trovarono che in alcuni casi in cui non vi era nè tubercolosi nè altra malattia clinicamente rilevabile che spiegasse l'insorgere del pneumotorace, la radiografia mise in evidenza l'esistenza d'una pleurite progressiva priva di qualsiasi sintomo clinico.

In un caso osservato da Robertson e controllato alla autopsia, come in quello del Fiori, causa della lacerazione polmonare era stato lo stiramento esercitato da una aderenza pleurica sui lobuli sani.

Hamman riferì di un giovane uomo in cui il pneumotorace sorto dopo uno sforzo e guarito in poche settimane, si riprodusse dopo due mesi: fu constatata in proseguo di tempo tubercolosi biapicale.

Staehelin ritiene che anche nei casi in cui il pneumotorace compare dopo accessi asmatici, stenosi laringea e pertosse, esistono alterazioni del tessuto polmonare.

Interessante, per lo studio accurato fattone, è un caso di recente osservato a Genova, dal Berri. Un giovane operaio ventenne, pallido e longilineo, mentre trovavasi in pieno benessere, nel compiere il modico sforzo per portarsi dalla posizione curvo in flessione sulle coscie nella quale batteva con un martello, in quella eretta, risentì uno strappo nella regione mammaria di destra; dopo due giorni fu constatato all'ospedale un pneumotorace totale dallo stesso lato. Cutireazione alla tubercolina positiva. L'autore ritiene, a

ragione, che il versamento gassoso altro non sia stato che il primo sintomo di una tubercolosi polmonare latente e che il lieve sforzo non fu che una causa puramente occasionale del pneumotorace; conclude affermando che il fattore «sforzo» non è sufficiente a provocare una lacerazione della pleura, senza che esista una causa predisponente.

Pure di recente pubblicazione è il caso osservato da Weisz e Koppenstein. Un giocatore di calcio di 19 anni avvertì, durante il gioco, un dolore improvviso al costato sinistro; il giorno dopo scomparve ogni disturbo e specialmente la dispnea. Ricomparse, però, in seguito le sofferenze, fu ricoverato in ospedale ove fu constatato un pneumotorace totale sinistro. Alla radiografia furono osservate macchie calcificate del polmone della grossezza di grani di senape le quali davano ragione, pur senza che esistessero fenomeni clinici di tubercolosi, dell'origine del pneumotorace.

Dalla casistica su riferita risulta che mentre in un primo tempo l'assenza di sintomi clinici di malattie pleuriche e polmonari aveva autorizzato ad ammettere che lo sforzo potesse, in individui sani, determinare la comparsa di un pneumotorace, le osservazioni più recenti hanno dimostrato *in tutti i casi* la presenza di pregresse lesioni dell'apparato respiratorio che davano ragione del prodursi del pneumotorace.

Queste osservazioni hanno portato ad escludere la verisimiglianza della primitiva credenza basata su erronea conoscenza del vero stato dell'apparato respiratorio, giustificata da deficienza di mezzi tecnici di indagine.

La possibilità che la causa vera del pneumotorace non possa essere rilevata è dimostrata dai numerosi casi in cui, pur senza verificarsi sforzo alcuno, non si riuscì a stabilire clinicamente la loro origine. Fussel e Riesman esaminarono la letteratura del pneumotorace senza cause apparenti fino al 1902, ritrovandone 56 casi, Nicolsky nel 1912 ne raccolse 90 casi.

D'altra parte, contro l'esistenza d'un pneumotorace da sforzo, oltre ai risultati ottenuti con mezzi diagnostici più sicuri per svelare malattie preesistenti, stanno quelli indiscutibili delle autopsie: in tutti i morti in seguito a pneumotorace attribuito a sforzo, si sono trovate lesioni pleuro-polmonari che erano state la causa della fuoruscita dell'aria dai polmoni. Queste lesioni sono, come vedremo in appresso, costituite quasi esclusivamente da tubercolosi o da bolle enfisematose del polmone; in molti casi, anzi, e ciò ha indotto in errore alcuni osservatori, anche clinici esperti, il pneumotorace fu la prima manifestazione d'una tubercolosi latente, o la conseguenza di pleuriti sofferte in antecedenza, ma passate inosservate, che avevano lasciate aderenze non rilevabili clinicamente.

Il pneumotorace, adunque, è sempre secondario a malattie dei polmoni e della pleura, ed è quindi una complicazione di esse. La malattia da cui trae origine è spesso rilevabile, ma talvolta è oscura, in modo che il pneumotorace appare primario. Dalle statistiche risulta che nel 2 per cento dei pneumotoraci spontanei, in cui non si ebbe sforzo alcuno precedente alla loro comparsa, la causa restò clinicamente indeterminata, pur esistendo certamente, perchè altrimenti non si potrebbe spiegare la loro etio-patogenesi. Questo fatto contribuisce, insieme con gli altri esaminati, a fare legittimamente presumere che una causa patologica risiedente nei tessuti esista, pur quando non

si riesca a determinarla, anche nei presunti pneumotoraci da sforzo. Si può perciò sicuramente concludere che questi pneumotoraci chiamati anche idiopatici, essenziali, primitivi, altro non sono che pneumotoraci secondari a malattie pleuro-polmonari, rientranti nella categoria di quelli spontanei.

Pneumotoraci spontanei e sforzi corporei - Loro rapporti.

La conclusione su detta non ci esonera dall'esaminare un'altra questione: ammesso che tutti i pneumotoraci consecutivi a sforzo trovano la loro origine in preesistenti malattie del polmone e della sua sierosa, esiste nella loro formazione una qualche azione patogenetica esercitata anche dallo sforzo? Lo sforzo, in una prola, può agire come elemento concorrente, coefficente o concausale, oppure non rappresenta sempre altro che un'evenienza casuale? L'importanza di questa questione ai fini delle applicazioni pratiche d'infortunistica non può sfuggire, essendo noto che una causa violenta si ritiene responsabile di tutto il danno che ad essa consegue, anche se la sua azione sia soltanto concausale.

Prima di affrontarla è necessario un breve cenno sulle nostre conoscenze sulla etiologia e patogenesi dei pneumotoraci spontanei.

È noto che il più importante fattore è la tubercolosi. Secondo le osservazioni fatte da Bach in 38 anni negli ospedali di Vienna, si avrebbero i seguenti dati circa le cause etiologiche del pneumotorace: tubercolosi 77 per cento dei casi, gangrena polmonare 7, empiema pleurico 5, ferite penetranti 3, bronchiectasie 10, enfisema polmonare 1, cause indeterminate 2. Altri autori dànno percentuali maggiori a favore della tubercolosi, che arrivano fino all'85 (Weisz e Koppenstein) e 90 per cento. Fra le altre cause sono annoverate le cisti da echinococco polmonare (Fouchier, Mercier, Dévé, Patella 2 casi), le malattie di organi confinanti con la cavità toracica (esofago, stomaco, intestino, suppurazioni delle glandole bronchiali e peribronchiali, tumori mediastinici, ascessi del fegato, ecc.). Muggia ha recentemente descritto un caso di pneumotorace accompagnato da enfisema del collo e del torace comparso in un bambino nel corso di un'affezione gastro-enterica acuta; egli interpreta questo ed altri casi consimili osservati da altri autori, come la conseguenza di un enfisema acuto polmonare dovuto ad intossicazione proteica.

Nei tubercolotici il pneumotorace può manifestarsi in ogni stadio della malattia, da quello del tutto iniziale, in cui esso è la prima manifestazione della malattia latente, a quello cirrotico, a quello di caseificazione e di caverna usurante la pleura viscerale; è più raro nelle forme indurative causa l'ispessimento della pleura esistente in questi casi, che si oppone alla sua perforazione. In rapporto, infatti, al grado di organizzazione connettivale delle aderenze è la resistenza e distensibilità di queste: talvolta le aderenze sono così spesse e uniformi da essere impervie al gas, mentre altre volte cedono facilmente a l'urto di una bolla gassosa di media tensione.

Secondo Weisz e Koppenstein l'esistenza di pneumotoraci spontanei senza gravi lesioni polmonari, da prima contestata, è attualmente così nota per numerose ed accurate osservazioni, che non si può escludere (Gergely, Landgraf,

Hollo, Joerdens, Cahn, Reiche, Munke, Neuman, ecc.). Cahn e Brunner trovarono nei casi da essi esaminati una pleurite progressiva, priva di qualsiasi sintomo clinico, ma messa in evidenza o a mezzo dei raggi X o dell'autopsia.

Ljungdahl studiò a fondo casi consimili: nella porzione del polmone confinante con la pleura malata si ha una distensione degli alveoli, una formazione di piccole bolle che possono scoppiare facilmente in seguito a cambiamento delle condizioni di pressione del torace. Dall'ampiezza della lacerazione e dallo stato della pleura dipende il modo con cui compare il pneumotorace, improvvisamente o lentamente, in poche ore o in alcuni giorni. Quando esistono estese aderenze pleuriche, che non permettono la diffusione dell'aria in tutta la cavità, si hanno raccolte gassose circoscritte (pneumotoraci parziali).

Esistono però rotture pleuriche senza infiammazione della sierosa. Zahn nel 1891 ne descrisse quattro differenti tipi:

1) rottura di bolle vescicolari accompagnate o no da enfisema; osservazioni simili fecero Duvilliers, Dittrich, Fraentzel, Rheder, Rankin, Cnopf: Bach ne raccolse 15 casi nella letteratura;

2) rottura di vescicole enfisematose interstiziali; l'aria attraverso gli interstizi si accumula sotto la pleura formando una vescicola che si rompe; questo enfisema si forma attorno alle aderenze pleuriche;

3) squarcio diretto della pleura per strappo di un'aderenza;

4) atrofia senile della pleura, evenienza non comune.

La causa più frequente è, secondo Bach, la rottura di bolle enfisematose. Vescicole enfisematose furono, infatti, trovate molte volte all'autopsia di individui morti per pneumotorace o per altre cause, ma con pneumotorace in atto, ritrovato casualmente.

Questa constatazione pare in contraddizione col fatto, risultante dagli studi di Récamier, Devilliers, Galliard, che negli enfisemi generalizzati con lesioni molto gravi il pneumotorace si verifica molto raramente. La verità è che la rottura delle vescicole avviene più frequentemente negli enfisemi latenti locali, specie quando esistono aderenze pleuriche. L'apparente contraddizione è spiegata ammettendo che la lacerazione non si verifica nell'enfisema generalizzato perchè la pressione endopolmonare si distribuisce egualmente in una grande superficie, mentre in quelli locali l'aumento di essa si fa maggiormente sentire nei punti circoscritti di minore resistenza (Berri).

Alle volte il pneumotorace risulta dall'ulcerazione di una granulazione sottopleurica con sede alla corticale del polmone (Jaccoud); esso compare sempre dopo una *poussée* acuta di tubercolosi: l'ulcerazione del tubercolo scontinua la pleura viscerale. Letulle ha riferito un caso in cui nessuna causa del pneumotorace si era rilevata in vita; all'autopsia fu constatata la rottura di un unico nodulo polmonare. Più rara è la rottura in caso di caverne, a causa degli ispessimenti pleurici che le accompagnano: West e Flint ne riferirono alcuni casi in cui le caverne erano molto piccole. Secondo alcuni autori (Havier e Pinard) anche nel periodo cavitario sono responsabili delle rotture non le lesioni antiche ma quelle recenti che alle prime si uniscono.

È stata invocata come causa del pneumotorace una lesione anatomica del polmone detta da Orth enfisema bolloso tubercolare, costituita da tante piccole vescicole a contenuto aereo, della grandezza di una capocchia di spillo

ed anche più, in rapporto con lesioni tubercolari parenchimali. Queste vescicole non sono legate alla sede abituale dell'enfisema vicariante dei tubercolotici, dal quale differiscono. Fabris descrisse un caso di enfisema bolloso in cui la lesione era tale da trasformare totalmente il polmone in un organo di aspetto microcistico. La formazione diffusa delle cisti sembra dovuta allo sfacelo centrale di piccole aree di epatizzazione caseosa, così che le piccole vescicole possono essere considerate come caverne miliari derivate dalla distruzione di un piccolo gruppo di alveoli. His e Fabris ammettono che le vescicole sottopleuriche possono rompersi dando luogo a pneumotorace.

Anche la tubercolosi dei gangli bronchiali può dare luogo al pneumotorace: un ganglio rammollito stabilisce una comunicazione fra la pleura ed un bronco di un certo volume.

Patella e Dévé hanno descritto il pneumotorace da echinococco: lo strappamento della pleura avviene di solito dopo un aumento della pressione endotoracica mentre la cisti era latente o sconosciuta. Quest'evenienza può osservarsi specialmente nelle cisti idatidee non suppurate in cui l'avventizia è molto sottile e senza sinfisi pleurali.

Possiamo concludere che varie sono le cause che possono dare origine al pneumotorace spontaneo, e che fra queste hanno il primo posto la tubercolosi pleuro-polmonare e l'enfisema parziale del polmone. Circa la frequenza del pneumotorace nella tubercolosi si hanno i seguenti dati: Spengler lo ha trovato 42 volte in un totale di 13.303 tubercolotici; Schröder 4 su 5000; West 5 su 100; secondo Cruice si verifica nel 5-10 % di tutti i casi di tubercolosi. più facilmente fra i 30-40 anni; secondo Eichorst nel 6 %.

Si deve, inoltre, tener conto dei così detti pneumotoraci latenti caratterizzati dall'assenza di ogni segno funzionale (dolore, dispnea, ecc.) e di quelli muti in cui non si rilevano segni fisici della presenza dell'aria, come fu constatato fra gli altri, dal Sergent e da Sabourin; l'esistenza di queste forme clinicamente non rilevabili o non rilevate, fa ritenere più alta di quella risultante dalle statistiche la percentuale delle tubercolosi complicate con pneumotorace.

La casistica dimostra che nella gran maggioranza dei casi la fuoruscita dell'aria dagli alveoli e la sua penetrazione in cavità avviene senza che si possa invocare alcuna causa anormale che preceda od accompagni l'evento patologico. La denominazione di *spontanei* data a questi pneumotoraci fu introdotta appunto per indicare la loro genesi, riposta esclusivamente nelle condizioni della pleura e del polmone, non soltanto per distinguerli da quelli artificiali o terapeutici; essa esisteva infatti, anche prima che questi ultimi fossero introdotti nella pratica curativa della tubercolosi polmonare.

Il fenomeno si verifica per naturale evoluzione delle alterazioni morbose esistenti, in qualsiasi istante ed in qualsiasi contingenza della vita ordinaria, talvolta subdolamente come abbiamo visto, quando, cioè, le alterazioni che ne sono la causa sono tanto progredite da ridurre grandemente la resistenza dei tessuti; la loro elasticità, allora, cede anche alla ordinaria pressione endopolmonare nelle normali condizioni respiratorie, perchè non è sufficiente a controbilanciare la tensione dell'aria degli alveoli. Il fattore patogenetico del pneumotorace, in queste condizioni, non è costituito dal fatto, normalissimo,

che negli atti inspiratori l'aria penetra negli alveoli, ma dalle alterazioni esistenti nel parenchima polmonare che ha il compito fisiologico di contenerla.

Ciò premesso, esaminiamo se lo sforzo può in qualche modo influire sulla patogenesi dei pneumotoraci spontanei.

Io non nego che in un polmone e in una pleura colpiti da alterazioni che menomano la loro resistenza, anche se queste non abbiano ancora raggiunto quel grado di gravità che porta naturalmente alla loro rottura, un aumento considerevole della tensione dell'aria endoalveolare non possa anticipare il fenomeno che più tardi, per il progredire delle lesioni, si sarebbe fatalmente e spontaneamente prodotto. Quest'evenienza non può escludersi perchè è risaputo che anche in polmoni normali traumi toracici di considerevole violenza possono produrre lacerazioni. A maggior ragione il fenomeno può verificarsi quando è diminuita la normale elasticità dei tessuti, e tanto più facilmente quanto più la pressione endoalveolare è superiore alla norma e minore è la resistenza del parenchima polmonare.

Io ho enumerato più sopra i casi in cui anche senza un trauma esterno toracico si può verificare durante e per causa del lavoro un aumento della tensione dell'aria degli alveoli. Sono i casi in cui si ha, durante il periodo di chiusura della glottide che accompagna il conato, una compressione rapida e violenta o una improvvisa e brusca deformazione del torace, prodotte dall'atteggiamento assunto dal corpo per poter compiere il lavoro che ha reso necessario lo sforzo.

Se analizziamo la casistica vediamo che è dopo conati lavorativi di questo genere che compaiono i pneumotoraci nei casi in cui lo sforzo è invocato come episodio patogenetico finale. Per le ragioni altrove esposte, anche la tosse violenta e insistente, l'atto del soffiare con forza, le contrazioni convulsive dei maniaci e degli epilettici possono produrre aumento della pressione endoalveolare superiore alla norma, e facilitare, perciò, la rottura del polmone.

Quando esista un fatto anormale ed improvviso che sia capace di produrre questo aumento di pressione ed il pneumotorace compaia subito dopo, noi siamo di fronte ad un elemento che riveste i caratteri medico-legali della concausa. È inconcludente, allora, discutere se le alterazioni pleuro-polmonari fossero o no tanto progredite da poter produrre lacerazioni anche senza l'anormale aumento di pressione; non solo, infatti, noi ci troveremo sempre nell'impossibilità di accertare clinicamente fatti che possano condurre ad un giudizio di tal genere, ma anche quando fosse possibile osservare, con l'esame del cadavere, nei casi seguìti da morte, le alterazioni esistenti, difficilmente potremo pronunciarci con sicura coscienza per l'una piuttosto che per l'altra tesi; noi ci perderemo sempre in vane diatribe parolaie. Per ammettere la concausa a mio avviso è sufficiente che un fatto violento si sia verificato, capace di concorrere, per il genere di azione da esso esercitato sulle alterazioni morbose preesistenti, alla produzione del fenomeno patologico che segue; il fatto violento deve agire con accertata efficacia alla comproduzione del danno.

Il semplice richiamo alle cognizioni esposte sulla meccanica respiratoria nello sforzo, ci fa escludere in modo sicuro che questo possa mai esercitare

uffizio a cui possa attribuirsi il carattere di fattore concausale nella patogenesi del pneumotorace.

Nei conati lavorativi, infatti, per quanto violenti possano essere, mai si produce una pressione dell'aria endopolmonare superiore a quella atmosferica, anche quando essi siano preceduti (ciò che non avviene sempre) da una profonda inspirazione. Lo sforzo, quindi, non può produrre nell'apparato respiratorio condizioni che facilitino, anche su tessuti già colpiti da alterazioni che evolvono verso la rottura, la rottura stessa; la tensione dell'aria negli alveoli, non essendo maggiore di quella che si ha nei normali atti espiratori, non si ha, durante lo sforzo, alcun fatto anormale nelle condizioni dell'apparato respiratorio; al pari degli atti comuni respiratori, lo sforzo, perciò, non esercita alcuna azione cui possa attribuirsi valore patogenetico nella formazione del pneumotorace.

Nei casi in cui la rottura pleuro-polmonare si verifica dopo sforzi corporei, si tratta di pneumotoraci spontanei, formatisi per naturale evoluzione delle alterazioni esistenti nella pleura e nei polmoni; lo sforzo, allora, non rappresenta che un fatto *casuale,* non dissimile da tutti gli altri della vita ordinaria, che occasionalmente precedono il pneumotorace.

Soltanto, come già dissi, nei casi in cui non lo sforzo per sè stesso, ma atti lavorativi violenti che siano tali da provocare in modo indubbio un rapido e considerevole aumento della pressione endopolmonare, può ammettersi un rapporto di concausalità fra il fatto violento e il pneumotorace. Questi casi, che non possono evidentemente chiamarsi « da sforzo » devono essere studiati nella loro meccanica respiratoria di volta in volta per accertare l'esistenza reale di un aumento della pressione endopolmonare considerevolmente superiore alla norma.

Caso clinico di diretta osservazione.

N. V., fuochista ferroviario, di 32 anni. Nulla di speciale risulta alla anamnesi remota. Presta regolarmente servizio da otto anni circa, senza aver mai dato segni di malattie a carico dell'apparato respiratorio.

Il 28 agosto 1926 si trovava sul tender di una locomotiva spezzettando col martello del carbone che poi caricava nel forno. Nel compiere questo lavoro a gambe divaricate si curvò per sollevare sino all'altezza del petto un blocco di combustibile del peso di circa kg. 30 che poi lanciò con moto rapido e con forza sulla piattaforma della macchina. Durante questo atto lo sforzo fatto fu modico per sollevare il peso, ma alquanto notevole per lanciarlo a distanza. Nel compiere quest'ultima fase del lavoro, sentì improvvisamente un acuto dolore trafittivo all'emitorace destro, ed ebbe immediatamente dispnea e fenomeni di shock. Subito soccorso venne trasportato nel più vicino ospedale, ove fu fatta diagnosi di pneumotorace totale destro, confermata all'esame radioscopico.

Il versamento si andò man mano riassorbendo, senza dar luogo a complicazioni di sorta, fino a scomparire del tutto dopo poche settimane.

Per accertare la causa del pneumotorace fu sottoposto più tardi ad osservazione nella Clinica Medica di Roma, ove fu emesso il seguente referto: L'emitorace destro si espande meno del sinistro; la toracometria dà all'altezza della papillare cm. 43 a destra, cm. 45 a sinistra. Infossamento delle fosse sopra- e sottoclavicolari di destra con abbassamento dell'apice. All'ascoltazione si percepisce respiro aspro a destra nella fossa sopra spinosa e nella

regione interscapolare con espirazione prolungata ed intercisa. Non sfregamenti pleurici. Segni radiologici di una piccolissima lesione all'apice; noduli calcificati nella regione ilare sinistra; piccola ombra alla base dello stesso lato. Diaframma normalmente mobile. Temperatura normale. Non espettorato.

A sei mesi di distanza, quando fu pronunciato il giudizio definitivo sulle conseguenze, i fenomeni clinici a carico del polmone destro furono trovati molto migliorati, non esistendo che un respiro un po' aspro all'apice; condizioni generali buone.

La dipendenza del pneumotorace da un processo tubercolare del polmone destro non appare dubbia; il pneumotorace anzi, da classificarsi nella categoria di quelli spontanei, fu rivelatore del processo specifico fino allora ignorato, e che si trovava in evoluzione al lato destro.

In mancanza di alterazioni pleuriche clinicamente e radiologicamente non constatabili, l'origine del pneumotorace deve verosimilmente ricercarsi nella rottura di qualche tubercolo sottopleurico esistente all'apice.

Per quanto riguarda il rapporto di causalità fra l'atto violento lavorativo compiuto nel sollevare e lanciare a distanza un blocco di carbone di modico peso ed il pneumotorace, è evidente che lo sforzo di per sè non fu esagerato; l'atto conatico fu però accompagnato da movimenti del tronco e degli arti superiori che rientrano fra quelli capaci di produrre una compressione del torace, e quindi, per la chiusura della glottide esistente nell'istante, ad un aumento rapido ed improvviso della pressione endopolmonare. Per effettuare il lavoro il N. dovette prima curvarsi e poi compiere un conato per sollevare il peso raddrizzando il tronco; fin qui nulla di speciale, perchè lo sforzo fatto, dato il piccolo peso del blocco di carbone, rientra fra quelli normali. Nell'atto, però, in cui, mantenendosi il soggetto in conato, il peso sollevato fu lanciato nella macchina, la contrazione brusca e violenta dei muscoli del torace, necessaria per proiettare in avanti con forza gli arti superiori reggenti il blocco, non potè non esercitare una compressione sulla gabbia toracica, restringendone la cavità.

I polmoni in essa espansi furono a loro volta compressi, e non potendo spremere l'aria dagli alveoli, per la chiusura della glottide, dovettero sopportare una tensione dell'aria alveolare maggiore della norma la quale determinò la rottura di qualche tubercolo sottopleurico.

Avendo l'atto compiuto dal N. i peculiari attributi di anormalità e di istantaneità che caratterizzano la causa violenta, ed avendo esso certamente concorso a determinare, come fattore ultimo del processo di formazione, il pneumotorace, l'infortunio fu ammesso.

È da notarsi, in questo caso, l'esito favorevole del pneumotorace, e la tendenza alla guarigione, dopo la sua comparsa, del processo tubercolare che ne era stata la causa patogenetica.

Io non starò a ripetere qui nozioni sul decorso, gli esiti, la prognosi del pneumotorace che si trovano su tutti i trattati. Ricorderò soltanto che il riassorbimento completo dell'aria è un fatto che si verifica normalmente in quelli chiusi, e che le complicazioni (fatti gravi di compressione, idro- e piopneumotorace) con prognosi riservata, si verificano più facilmente in quelli aperti e più particolarmente in quelli a valvola e nelle tubercolosi in stato avanzato.

Quando la morte non avviene subito dopo la penetrazione dell'aria e il collasso polmonare, per fenomeni di shock e di compressione mediastinica, la guarigione si ha, nei pneumotoraci che decorrono senza complicazioni, in un periodo di tempo che varia dalle 4-6 settimane. La breccia apertasi nei polmoni, infatti, tanto più presto si chiude quanto più essa è piccola; l'organismo si adatta rapidamente ai disturbi meccanici; e il gas viene rapidamente riassorbito.

Facilita la chiusura della fistola polmonare il metodo di cura proposto dal Morelli fin dal 1911, consistente nell'introdurre nella cavità pleurica una certa quantità d'azoto, affinchè il polmone resti compresso ed immobilizzato. Il metodo fu sperimentato in Italia con ottimi risultati dal Pisani e dal Bertoli.

Poca influenza si sa ormai che ha, nei riguardi della prognosi, la riduzione della superficie respiratoria, essendo dimostrato che 1/11 soltanto di essa è sufficiente per i necessari scambi gassosi. Dubbio è l'esito, e piuttosto sfavorevole, quando è compromessa la funzione dell'altro polmone.

La tendenza alla guarigione della tubercolosi dopo pneumotoraci spontanei è stata notata da tempo da molti autori; fu anzi da questa osservazione che derivò il metodo terapeutico Forlanini. Il Mosteinz ha osservato, dal 1870 al 1892 nella Clinica di Heidelberg, 50 casi di pneumotoraci in tubercolosi, in 42 dei quali il processo specifico guarì. Spengler vide guarire la tubercolosi in 10 su 16 casi sopravvissuti al pneumotorace.

Lo sforzo e l'enfisema mediastinico e sottocutaneo.

Quanto si è detto a proposito dei rapporti fra sforzo e pneumotorace è applicabile ai rapporti fra sforzo ed enfisema, traendo questo origine, come il primo, da una lacerazione polmonare.

Il Mori si occupò diffusamente, con la consueta sua diligenza, dell'argomento, a proposito di un caso occorsogli.

Questo, per il meccanismo patogenetico, è molto affine a quello da me precedentemente descritto. L'enfisema sottocutaneo comparve in un giovane di 22 anni in seguito a sforzo violento fatto nell'alzare ed abbassare una pesante mazza per rompere la ghisa, durante il quale lavoro egli era costretto ad inspirazioni ed espirazioni forzate. Il Mori ritiene che il suo soggetto fosse affetto, a causa del suo mestiere, da uno sfiancamento degli alveoli, la cui elasticità era perciò grandemente diminuita. In cinque operai che eseguivano il medesimo lavoro, furono, infatti, trovati i segni dell'enfisema polmonare incipiente. La rottura degli alveoli così alterati fu determinata dall'azione compressiva esercitata sul polmone, in profonda inspirazione ed a glottide chiusa, dalla contrazione violenta dei muscoli del torace, resa necessaria dal movimento delle braccia che maneggiavano una pesante mazza. Nel caso del Mori, adunque, come in tutti quelli che abbiamo visto a riguardo del pneumotorace, l'azione esercitata dall'atto violento lavorativo fu soltanto concausale, perchè agì su un tessuto polmonare già alterato (enfisema localizzato). L'aumento della pressione endo-alveolare fu conseguenza non dello sforzo in sè stesso, ma di compressioni esercitate sul torace da violenti atti lavorativi compiuti durante il conato.

Furono osservati enfisemi mediastinici dopo grida prolungate (Maragliano); dopo forti e ripetuti colpi di tosse specie nell'ipertosse; dopo il travaglio di parto (77 casi raccolti da Kosmak); dopo crisi convulsive in eclampsici, in epilettici, in maniaci (Angelini, Tirelli, Norman, Thomas Philip). Tozzi osservò enfisema sottocutaneo in bambino affetto da elmintiasi, in seguito a laringospasmo e tosse violenta.

La semplice enumerazione di queste cause conferma quanto ho già dimostrato a proposito del pneumotorace; solo quando i conati corporei sono accompagnati da atti che determinano compressione toracica (convulsioni), o, comunque, aumento della pressione endo-polmonare come nella tosse, nel gridare e soffiare violentemente, possono costituire un fattore del determinismo dell'enfisema.

Va da sè che derivando l'enfisema da lacerazione polmonare, è necessaria anche in questi casi la preesistenza di una malattia polmonare.

Anche nella casistica degli enfisemi sottocutanei e mediastinici tengono il primo posto, come cause etiologiche, la tubercolosi polmonare e l'enfisema sottopleurico. Spesso nei bambini si ha l'enfisema nelle bronco-polmoniti post-morbillose, in seguito a colpi di tosse. Alcune volte è stata invocata come causa una speciale fragilità congenita delle vescicole polmonari (Galliard).

CONCLUSIONI.

1) Gli sforzi corporei, per quanto eccezionali essi siano, è dimostrato che non determinano aumento della pressione endopolmonare, la quale non diventa mai superiore a quella atmosferica.

2) Si può avere un aumento di pressione durante lo sforzo solo quando questo sia accompagnato da energici movimenti del tronco e degli arti, o da atteggiamenti del corpo che rapidamente e violentemente tendano a ridurre l'ampiezza della cavità toracica.

3) Gli aumenti della pressione endoalveolare che possono derivare da violenti atti lavorativi non sono mai tali da vincere la resistenza elastica dei tessuti pleurici e polmonari normali in modo da produrre la loro lacerazione.

4) Gli sforzi corporei non possono produrre nell'organo respiratorio condizioni che facilitino, anche nei tessuti già minorati nella loro resistenza da pregresse alterazioni morbose, la loro rottura, e perciò non esercitano alcuna azione cui possa attribuirsi un qualsiasi valore patogenetico nella formazione del pneumotorace e degli enfisemi.

5) Tutti i pneumotoraci ed enfisemi che si verificano dopo sforzi corporei non sono che pneumotoraci ed enfisemi *spontanei*, formatisi per naturale evoluzione delle alterazioni preesistenti nella pleura e nel polmone; lo sforzo non rappresenta che un fatto casuale senza alcun valore patogenetico nel determinismo della lacerazione polmonare.

6) Può ammettersi un nesso di concausalità quando la rottura pleuro-polmonare compaia dopo atti violenti lavorativi che in modo certo risultino capaci di produrre aumento della pressione endoalveolare.

Roma, marzo 1928.

BIBLIOGRAFIA.

ADLER. Thèse de Lyon, 1908.
ALLEN. Glascow Med. Journal, 1921, p. 41.
BACH. Beitr. z. Klin. d. Tuberk., 1910.
BAILLY. Soc. Anat., 1853.
BERRI. Rinnovamento medico, 1926; Minerva medica, 1926, n. 20.
BERTOLI. Policlinico, Sez. pratica, 1920, p. 531.

BEVILACQUA. Riforma medica, 1908, n. 41; Clinica med. Ital., 1909.
BEVAN. Lancet, 1904.
BIACK. Wiener med. Woch., 1880, n. 6.
BITTORF. Münch. med. Woch., 1908.
BOERI. Riforma Medica, 1905.
BORRI. *Trattato di Infortunistica*. Soc. Ed. Libraria, Milano.
BROUARDEL. *Les blessures et les accidents du travail*. Paris, Baillière, 1906.
CAHN. Deuts. med. Woch., 1917/1469 e 1918/623.
CANTANI e MARAGLIANO. *Tratt. Patol. e Terapia Medica*, V, III, p. 29.
CHAUFFARD. Journ. des prat., 1906, n. 6.
COURTOIS. *Contusion du poumon sans fractures de côtes*, 1873.
DALMENESCHE. Gaz. d. Hôpitaux, 1857.
DIEULAFOY. *Manov. di pat. int.*, vol. I, p. 650.
EMERSON. John Hopkins Hosp. Rep., 1903.
FABRIS. Pathologica, 1919, 1° giugno.
FIORI. Policlinico, Sez. pratica, 1917, p. 306.
FISCHER. Zeitschr. f. Klin. Med., 1925, 1° marzo.
FRANCINE e LANDIS. Med. Rec., 1909.
FRÉDÉRICQ. Arch. méd. Belges, 1919, marzo.
GABB. British med. Journ., 1888.
GALLIARD. Arch. de méd., 1888, dicembre.
GÉNÉVRIER. Giornate mediche tunisine, 1926, aprile.
GIURATO. Riforma Medica, 1919, n. 23.
GOSSELIN. Clinique chir. de la Charité, 1847.
GROBER. Deuts. med. Woch., 1923, giugno.
HAMMAN. Amer. Journ. of Med. Scienc., 1906, febbraio.
HARBIER e PINARD. *Nouv. Traité de méd.* di ROGER e WIDAL, fasc. XII.
HEWSON. *Medic. Observ. and inquiries*, vol. III, p. 78.
JOCHMANN. Zeits. f. Klin. med., 1.902.
JOERDENS. Deuts. med. Woch., 1919/35.
LANDOLFI. Riforma Medica, 1906.
LAZARO. Semana Medica, 1906.
LECLERC. Lyon méd., 1914, n. 1.
LUSENA. *Traumatologia clinica*. Utet, Torino, 1926.
MAREY. *La circulation du sang*. Paris, 1881.
MARJOLIN. Soc. de Chir., 1860, 19. nov.
MAUCLAIRE e BURNIER. *Archiv. gén. de chir.*, 1910, 25 sett.
MORELLI. Gazz. med. it., 1911; Folia Medica, 1916.
MORI. Ramazzini, 1910, fasc. 10.
MUGGIA. *Minerva Medica*, 1927, 20 agosto.
MUNKE. Med. Klin., 1924/50.
NIKOLSKY. Inaug. Dissert. Giessen, 1912.
ORTH. Berlin. Med. Woch., 1910, n. 14.
PATELLA. Accad. Fisiocritici, Siena, 1911, 24 aprile.
PEPPER. Amer. Journ. of Med. Scienc., 1911, n. 522.
PEYROT. *Traité de Chirurgie*, vol. VI, p. 147.
PIERACCINI. Ramazzini, 1913, n. 5.
PISANI. Riforma Medica, 1916, n. 15.
REICHE. Deuts. med. Woch., 1918/672.
RIEDINGER. *Tratt. di Chirurgia* di BERGMANN e MIKULICZ, vol. II.
SABOURIN. Paris méd., 1919, marzo; Revue de méd., 1908, n 2.
SAND. *Simulation et accident du travail*. Parigi, Maloine, 1907.
SERGENT. Journ. des pratic., 1923, n. 43.
SOULIGOUX. *Nouv. Traité de Chir.* di DELBET et LE DENTU, vol. XXII.
SPENGLER. Schweiz. med. Woch., 1901, 4 maggio.
STAEHELIN. In *Trattato Med. Interna* di MOHR e STAEHELNI, vol. II.
STILLER. Mediz. Woch., 1901, 4 maggio.
STRÜMPELL. Lehrb. d. Spezial. Pathol. u. Therap. Lipsia, 1909.
TIRELLI. Riforma Medica, 1900, p. 842.
WEBER. Zeitschr. f. Tuberk., 1903.
WEISZ e KOPPENSTEIN. Wien. Klin. Woch., 1927, 11 agosto.
YALDIZDJIAN. Thèse de Paris, 1908.
ZAHN. Virchow's Arch. f. pathol. Anat., 1891, febbr.

II.

ARCISPEDALE DI S. SPIRITO IN SASSIA — SALA FLAIANI
diretta dal prof. L. FICACCI

Tubercolosi disseminata a tipo osteitico caseoso con decorso atipico

(Studio clinico, radiologico e anatomopatologico).

Dott. FLAMINIO RICCI, aiuto medico.
Dott. SORDELLO ATTILJ, radiologo dell'Ospedale.

Storia clinica.

G. M. — E. 4-7-1925 — a. 29, nubile, domestica. Nata in Sardegna (Maddalena), domiciliata a Roma (Piazza Martiri di Belfiore). Il padre è morto di cardiopatia, la madre di malattia imprecisabile. Ha questa avuto 2 figli nati a termine, nessun aborto. La P. fu mestruata a 13 anni per la prima volta, le successive mestruazioni furono regolari, senza disturbo alcuno. Non è sposata. Ha avuto una bambina robusta e sana.

Da bambina ha avuto morbillo, a 14 anni ha sofferto di varicella. Quindi nessuna altra affezione morbosa degna di nota.

Malattia attuale. — La presente malattia, data da 3 mesi. I disturbi hanno iniziato con dolori diffusi alle ossa ed alle articolazioni, dolori non forti, senza esacerbazioni nè diurne, nè notturne. Dapprima saltuari a carico delle singole ossa ed articolazioni, piano piano si sono andati localizzando, con predilezione al ginocchio D. ed ai muscoli del lato estensorio della coscia D. Questa localizzazione è diventata netta nell'ultimo mese.

Il dolore era continuo, di intensità media, persistente, con limitazione nei movimenti attivi dell'articolazione. La deambulazione era leggermente zoppicante e l'inferma non poteva più attendere alle faccende domestiche. La P. dice di non essersi mai accorta di aver avute elevazioni termiche. Spesso soffre da quando è malata, di cefalea.

L'alvo è normale, la minzione è regolare. Ha secrezione dai genitali, secrezione verdastra senza bruciore.

Ha eseguito cure locali di tintura di iodio e di alcool canforato e p. os di chinofene. Non ne ha ricevuto beneficio alcuno.

E. O. Condizioni generali buone. Stato di nutrizione scaduto. Colorito rosso pallido della cute e mucose. Pannicolo adiposo scarso.

Lingua: leggermente patinosa, piuttosto secca.

Polso: frequente (110), uguale, ritmico, pressione media.

Pupille: uguali, bene reagenti alla luce e all'accomodazione.

Glandole: in corrispondenza della regione sopraclaveare si notano alcune

---

N. B. — La parte clinica, anatomo-patologica e le ricerche di laboratorio sono dovute al dott. Ricci, la parte radiologa al dott. Attilj.

ghiandole tumefatte della grandezza variabile da un seme d'arancio a un fagiolo, spostabili, indolenti.

Qualche ganglio nelle regioni inguinali.

Torace: Simmetrico. Leggermente carenato. Le due metà si espandono normalmente durante gli atti respiratori.

Polmoni: Apici alla stessa altezza. Basi mobili. Nulla di notevole alla palpazione e alla percussione. All'ascoltazione si notano sfregamenti rudi, non numerosi alla base di D.

Cuore: Limite D. non aumentato. Punta spostata verso l'esterno. Lieve rinforzo presistolico del I tono. Sdoppiamento incostante del II sulla polmonare.

Addome: poco trattabile, indolente. Presenza di strie gravidiche.

Fegato: nei limiti normali.

Milza: palpabile appena sotto l'arco costale. Non risulta ingrandita in alto.

Arto inferiore D.: la P. tiene in posizione di riposo e come posizione preferita, la coscia D. leggermente flessa sul bacino e un poco abdotta; il ginocchio D. è in semiflessione. All'ispezione non si apprezza arrossamento nè tumefazione in corrispondenza dell'articolazione coxo-femorale che è però vivamente dolente alla pressione. Vivo dolore si ha pure colpendo in corrispondenza del grande trocantere e durante i movimenti sia attivi che passivi dell'articolazione che sono notevolmente limitati.

La regione del ginocchio D. appare leggermente arrossata e un poco tumefatta. Non edema della pelle. Non si apprezza liquido endoarticolare. Interlinea articolare dolente. Dolorosi e ostacolati i movimenti dell'articolazione sia attivi che passivi. Dolenzia alla pressione dei muscoli del lato estensorio della coscia D.

Articolazione sterno clavicolare sin. — Tumefatta e con cute arrossata. Palpazione dolorosa.

Esame ginecologico. — Genitali esterni leggermente arrossati. Secrezione muco purulenta. All'esplorazione vaginale non si nota nulla a carico dell'utero e degli annessi. All'esame collo speculum si riscontra il collo dell'utero arrossato, leggermente eroso, facilmente sanguinante, con secrezione purulenta dall'orificio esterno. Nulla a carico delle urine.

La ricerca del gonococco di Neisser fu negativo.

Reazione di Wassermann: negativa.

Esame del sangue: Globuli rossi 3.800.000; Globuli bianchi 12.000; Hb. 0,50; Valore Globul. 0,66.

Esame morfologico: Lieve anisocitosi e poichilocitosi. Non forme immature.

Neutrofili 70 %; Eosinofili 1 %; Basofili 0; Monociti 8 %; Linfociti 21 %.

Riassunto della degenza dell'inferma in ospedale. — Nei giorni che intercorsero tra l'entrata in ospedale (4 luglio) fino al 2 agosto, si ebbero elevazioni febbrili giornaliere costanti che raggiunsero dei massimi di 38°,3-38°,5; le condizioni locali rimasero stazionarie, senza peggioramenti nè remissioni. Fu praticata una cura di salicilato di sodio. L'esame delle urine fu di nuovo negativo.

Il 2 agosto iniziarono elevazioni febbrili che raggiungevano i 39°,4-39°8. La febbre era a tipo intermittente, giacchè furono constatati degli sbalzi di temperatura di 3°, a 4 ore di distanza. Il 6 agosto viene iniziata una cura di vaccino antigonococcico. Obbiettivamente, per quello che riguarda la posizione dell'arto inferiore D. si constata che si è accentuata la posizione di semiflessione della coscia sul bacino, però senza abduzione, nè rotazione esterna. Tentando di divaricare le coscie, gli adduttori di D. si tendono fortemente. Alla pressione si suscita dolore vivo in corrispondenza della testa

femorale. Percuotendo sul ginocchio si provoca dolore localmente e in corrispondenza dell'articolazione dell'anca. Fino al 31 agosto le condizioni rimasero pressochè invariate. Solo in questo periodo si ebbe a constatare un dolore localizzato in corrispondenza della cresta iliaca di destra, poco avanti alla spina iliaca posteriore superiore. Proseguì l'atteggiamento psoitico dell'arto, con forte dolore alla pressione in corrispondenza del triangolo di Scarpa.

Una radiografia dell'anca praticata il 9 agosto diede esito negativo. Radioscopie ripetute del torace pure non diedero alcun lume speciale. Proseguì cura di vaccino antigonococcico senza alcun esito. Febbre sempre alta ed a tipo intermittente.

Il 31 agosto viene constatata in corrispondenza della regione frontale, proprio nel mezzo di questa, una tumefazione della grandezza di una mezza mandorla, molto dolente, molle al centro. Altra tumefazione si nota nella regione sopraclaveare D., tumefazione che sembra approfondirsi poco sotto la clavicola, di consistenza elastica, poco spostabile sui piani sottostanti.

Vennero intanto praticate radiografie dell'osso frontale, dell'articolazione coxo-femorale destra, dell'osso iliaco e del torace. Vi si riscontrarono lesioni evidenti che saranno illustrate a parte, ma che non diedero un lume diagnostico certo. La cutireazione alla tubercolina, diede esito molto dubbio. Nonostante che la Wassermann fosse risultata negativa ripetutamente, si inizia una cura di Neosalvarsan. Una puntura esplorativa venne praticata nei giorni successivi in corrispondenza della tumefazione del frontale. Si estrasse scarsa quantità di pus giallastro denso. L'esame microscopico non dimostrò la presenza del bacillo di Kock e di altri batteri. Il pus è in completo disfacimento. Si riconoscono solo scarsi polinucleari e linfociti. Cultura del pus: negativa. Una seconda puntura esplorativa venne praticata sulla tumefazione in corrispondenza della regione sterno-clavicolare. Identici caratteri a quelli precedenti nel pus estratto. Cultura ancora negativa. L'emocultura risultò anch'essa negativa. Ad una seconda conta di leucociti se ne riscontrarono 9500. Le condizioni generali della malata andavano intanto peggiorando. Il deperimento si pronunciava notevolmente. La febbre era sempre dello stesso tipo e sempre con rialzi notevoli (39°, 39°,5; 40°). Nessun giovamento nella cura di Neosalvarsan. (Se ne era iniettato fino a 45 cgr.). Si ricerca il corpo di Bence Jones nelle urine con risultato negativo. Dopo alquanti giorni di riposo si riprende la cura Neosalvarsanica. Si giunge così al 21 ottobre, quando cominciano a rendersi evidenti edemi al dorso del piede, alle regioni pretibiali, al sacro e alla regione dorso-lombare. Nella regione sopraclaveare destra, dove si avvertivano all'ingresso, in ospedale, piccoli gangli modicamente ingrossati, si notano tumefazioni ghiandolari multiple, non rammollite in alcun punto. La malata rifiuta nettamente una biopsia delle ghiandole. Il 25 ottobre la paziente improvvisamente viene colta da un attacco convulsivo consistente in scosse di tutti i muscoli della faccia e degli arti sia a sinistra che a destra. Roteazione degli occhi. Si inizia quindi un delirio tranquillo con allucinazioni. Il 1° novembre si nota che una ghiandola della regione sopraclaveare destra si è fluidificata, ma la cute non è arrossata, nè dolente. Con la puntura esplorativa si estrae detritus purisimile. L'esame microscopico dimostra una sostanza amorfa e scarse cellule di pus. Esame per il bacillo di Kock negativo.

Assenza di germi. Intanto nei giorni precedenti la tumefazione della regione frontale a seguito della puntura ha continuato spontaneamente a gemere, però dopo qualche giorno il foro dell'ago si è richiuso. Le condizioni generali intanto peggiorano sempre, la febbre persiste con gli stessi caratteri; ogni tanto si hanno attacchi convulsivi che a volte hanno durata di circa 5 minuti. Le scosse sono di lieve ampiezza; si ha sempre partecipazione dei muscoli della faccia, non grido iniziale, non morsicature, ecc. Nella notte sul 24 novembre si ebbero attacchi convulsivi subentranti sempre dello stesso tipo, per la durata di circa 2 ore. Nei giorni successivi i detti attacchi si sono continuamente ripetuti. Il 2 dicembre durante la visita, la paziente viene colta da un nuovo attacco, caratterizzato da scosse di tutti i muscoli della faccia

e da movimenti degli occhi e che ha breve durata. Dopo qualche secondo l'attacco si ripete e questa volta è localizzato prima all'arto superiore di sinistra e poi a destra. In questo secondo attacco si ha emissione di bava dalla bocca. Dopo la cessazione della crisi, pallore estremo e sospensione di respiro per mezzo minuto, quindi un atto respiratorio profondo susseguito da nuova pausa. Poco dopo obitus.

Autopsia. — Marasma. Posizione coxitica in flessione e in adduzione della coscia destra. Osteoperiostiti dell'osso frontale e del parietale caratterizzate da lesioni ossee distruttive approfondantisi nell'osso, con margini piuttosto netti e con scarsa reazione del periostio circostante. Osteoperiostiti dello stesso tipo delle costole, specie di quelle del lato destro, dell'ileo di destra e del pube. Artrosinovite tubercolare dell'anca destra. Linfoadeniti caseose tu-

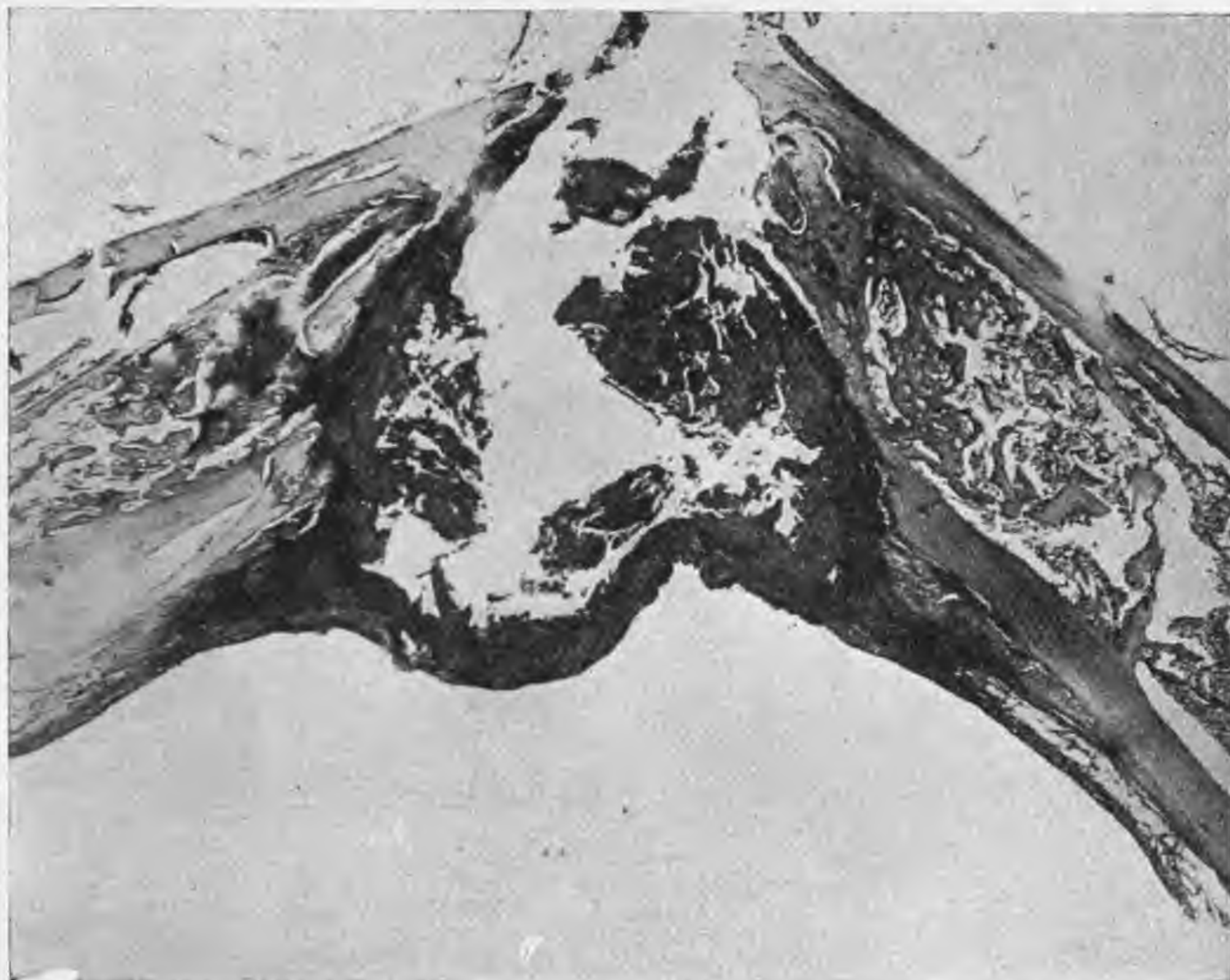



FIG. 1.

bercolari multiple del collo, dei gangli peribronchiali e di quelli del bacino.

Atrofia mucosa del grasso sotto epicardico. Tubercolosi nodulare discreta di ambedue i polmoni. Tubercolosi nodulare del fegato. Tubercolosi miliare della milza. Tubercolosi nodulare dei reni a grossi nodi.

L'esame istologico dei focolai ossei è stato limitato ad una sola costola che venne fissata ed indurita in formolo e decalcificata in acido nitrico e floroglucina, inclusa in paraffina e sezionata al microtomo. Nelle sezioni longitudinali della costola in corrispondenza del grosso focolaio distruttivo (fig. 1), si vede che la continuità dell'osso è completamente interrotta, sia negli strati corticali compatti che nella spongiosa, da un esteso focolaio rotondeggiante costituito di tessuto necrotico d'aspetto caseoso, che è limitato all'esterno dal periostio e da un sottilissimo strato della corticale compatta conservato, all'interno dal periostio ispessito e dalla pleura parietale che lo riveste, lateralmente dalla spongiosa nello spessore della quale si vede già a occhio nudo e a piccolo ingrandimento infiltrarsi il tessuto necrotico. Specialmente in questa ultima porzione si vede a più forte ingrandimento, che il tessuto necrotico si continua con un tessuto di granulazione specifico tubercolare con le caratteristiche cellule giganti, che ha sostituito il tessuto midollare e che ha determinato la necrosi e l'atrofia delle trabecole ossee circostanti. Il rima-

nente del focolaio tubercolare è costituito di un tessuto completamente necrotico in alcuni punti con rammollimento purulento contenente nel suo spessore piccoli frammenti di trabecole ossee in necrosi più o meno avanzate. L'infiltrazione leucocitaria si diffonde agli strati connettivali più profondi del periostio che limita la faccia interna sottopleurica del focolaio necrotico caseoso.

A carico degli altri organi (fegato, reni, polmone, milza — fig. 2), si riscontrano noduli tubercolari di varia grandezza, a focolai sia distinti che conglomerati, con necrosi caseosa centrale e cellule giganti. Nel fegato, insieme al suddetto reperto, si notava estesa infiltrazione grassa.

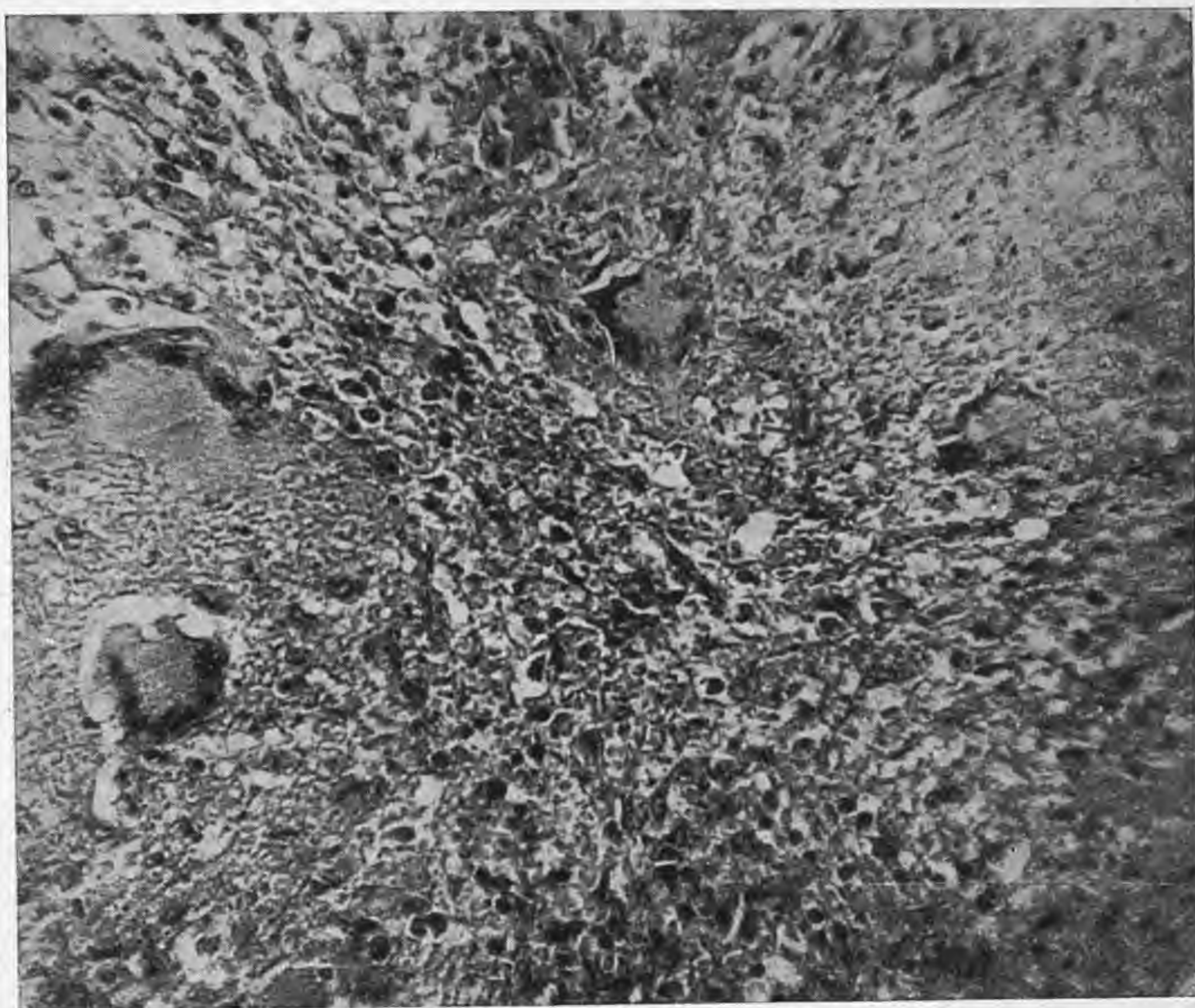



FIG. 2.

Come dimostrano i risultati sia dell'esame macroscopico, sia dell'esame istologico degli organi malati, siamo in questo caso di fronte ad un esempio tipico di tubercolosi ossea multipla, con disseminazione generale negli organi interni. Tubercolosi essenzialmente nodulare, anche nei polmoni, dove appunto il nodulo era l'unico tipo di lesione esistente. Non vi era traccia infatti, nè di escavazioni, nè degli altri processi anatomo-patologici che si è usi rinvenire nella forma comune della tubercolosi polmonare.

Oltre che da ciò la importanza del presente caso è data dalla rarità della forma sia come sindrome nosografica, sia come decorso. Infatti nelle ricerche espletate non ci è stato possibile di trovare nulla di simile a quanto la nostra paziente ebbe a presentare.

Intanto la tubercolosi ossea multipla è una malattia che predilige in modo quasi esclusivo la primissima infanzia e per solito nei piccoli bambini le lesioni in atto decorrono con l'apparenza di buona salute, tanto che si è dagli

autori pensato come, in simili casi, debba trattarsi di tubercolosi attenuata, attenuazione dovuta sia al bacillo, sia allo stato generale, sia all'età. Nella nostra inferma invece, eravamo di fronte ad una giovane donna di 29 anni, che presentò la prima localizzazione clinica evidente a carico dell'articolazione dell'anca, nella quale la malattia decorse con un ritmo affrettato colpendo varie ossa di seguito ed in ultimo gli organi interni con virulenza estrema. Decorso quindi completamente diverso, non solo dalla tubercolosi multipla del lattante, ma anche dal caratteristico della tubercolosi osteoarticolare dell'adulto.

Broca, per quello che riguarda altre modalità proprie della tubercolosi ossea multipla della primissima infanzia, la quale, facendo le debite differenze, più si avvicina al nostro caso, se non altro nel numero delle ossa colpite, dice che la molteplicità della lesione ossea è la regola e che tutte le ossa possono venire attaccate. Più frequentemente sono colpite le falangi, i metacarpi, le ossa del carpo, il cubito, le ossa dei metatarsi, più raramente le ossa della volta del cranio. Nel calcagno, nell'osso malare, nei cubiti, sono più frequenti le lesioni bilaterali. Le articolazioni in genere sono intatte, facendo solo eccezione a volte l'articolazione del cubito. Ciò pure è, come si vede, contrario a quanto ebbe a verificarsi nel nostro caso, in cui la prima ad essere infettata in modo evidente, fu una articolazione e precisamente quella dell'anca ed in cui le ossa colpite furono precisamente cranio, bacino e costole. L'iperostosi sottoperiostea nella tubercolosi multipla del lattante è molto voluminosa ed in genere abitudinaria, nel nostro caso non era certo l'iperostosi quella che si imponeva, sia radiologicamente che anatomo-patologicamente.

Anche dissimile si presenta la descrizione di quei rari casi di tubercolosi multipla ossea dell'adulto che dànno gli autori. Il caso illustrato recentemente in modo completo da Herforth, non ha di comune col nostro che la molteplicità delle lesioni. Si trattava qui di localizzazioni tubercolari ossee caratterizzate in certi punti da una semplice rarefazione ossea, in altri da formazione di vere cisti ossee, senza reazione alcuna dell'osso periferico. Lesioni che vengono dall'autore ravvicinate a quelle proprie dell'osteite fibrosa cistica per l'aspetto radiologico. Il decorso fu benigno giacchè terminò con la guarigione dopo adatta cura chirurgica.

*
* *

Data come assiomatica l'origine nettamente embolica delle lesioni presentate dalla nostra P., vediamo quale fu il precipuo carattere delle alterazioni anatomo-patologiche riscontrate alla sezione. Si trattava di lesioni dell'osso, con distruzione del tessuto più o meno approfondantisi in esso. Erano di grandezza varia, a margini netti e senza o con scarsa reazione periferica. Istologicamente nulla di specialmente particolare. La lesione dell'articolazione presentava i caratteri comuni di una qualunque artrosinovite tubercolare dell'anca.

Clinicamente le dette lesioni si manifestavano con una tumefazione, come ad es. nel cranio, di grandezza non notevole, come una mezza mandorla, ricoperta all'inizio di pelle normale, che in seguito diviene cianotica e quindi si fistolizzò per poi richiudersi. La tumefazione era notevolmente dolente, ben circoscritta, aderente al tessuto circostante. In altri punti la lesione era invece clinicamente individuabile sia per il dolore spontaneo, che per quello provocato colla pressione e mancava qualunque tumefazione come ad es. nel bacino; in altri punti infine che si dimostrarono poi lesi al controllo anatomico, niente di definito faceva obbiettivare la lesione.

Nulla si ebbe di subbiettivo nè di obbiettivo all'esame dell'apparato respiratorio e a quello degli altri organi. La febbre non lasciò mai la malata fino dai primi tempi, quando la lesione non doveva essere ancora generalizzata, febbre irregolare, a volte con remissione di qualche giorno, a volte con bruschi rialzi, specie vespertini. Lo stato generale fu sempre grave sin dai primi tempi e maggiormente grave nell'ulteriore decorso. Nulla di positivo sia alle ricerche radiologiche, come in seguito verrà dimostrato, sia alle indagini di laboratorio ripetutamente praticate.

Di fronte ad una simile sintomatologia, di fronte ai risultati delle ricerche eseguite quale poteva essere la diagnosi?

La tubercolosi, ventilata per prima, non era davvero sicura per le ragioni suesposte. Oltre a tutto ciò che era lontano dal paradigma abitudinario, mancava ad esempio la suppurazione abbondante, suppurazione che nel nostro caso consistè semplicemente nello scolo di scarso materiale purisimile consecutivo alla puntura, nella lesione dell'osso frontale. Il dolore vivo, spesso caratteristico della tubercolosi ossea, c'era sì, ma era troppo poca cosa per potervi impiantare su una ipotesi diagnostica. A tutto ciò conviene aggiungere il risultato dell'esame radiologico completamente contrario all'idea di lesione da bacillo di Kock.

Come si vede dalla diaria, noi insistemmo a lungo colla cura antiluetica, per quanto contro l'osteomielite gommosa presentantesi a focolai multipli, vi fosse la non disseminazione della lesione sullo stesso osso e il non aumento di volume delle ossa colpite. Si osservava però indubbiamente la distruzione come nella gomma dell'osso e la ipotesi diagnostica fu perciò scartata solo dopo i risultati negativi della cura specifica.

Al mieloma pure fu pensato, ma contro tale ipotesi esistevano i caratteri dell'età e del decorso. Nel mieloma infatti la malattia suole in genere dichiararsi in età piuttosto avanzata ed il decorso suole essere molto prolungato ed a tappe. Inoltre mancava nel nostro caso l'albumosuria. Come pure noi avemmo a constatare la presenza di linfoadeniti multiple del collo, ciò che non si verifica nel mieloma, in cui vi è assoluta indifferenza del sistema linfatico.

Non potendo venire in discussione altre lesioni ossee, restava da pensare a metastasi ossee da tumore maligno sia sarcomatoso che epiteliomatoso. Noi sappiamo che vi sono casi d'infiltrazione carcinomatosa diffusa del tessuto osseo, specie come metastasi di tumori della mammella, o della tiroide, o del

retto. Se nel nostro caso si poteva escludere il carcinoma mammario, non con la stessa sicurezza si poteva escludere quello tiroideo. Non è infatti una novità che piccoli tumori maligni tiroidei possono dare metastasi già prima di rendersi evidenti all'esame fisico del P. E se l'esame rettale non dava nulla di sospetto, forse non si poteva escludere senza altre ricerche, l'esistenza di un carcinoma alto, al confine del retto con l'ansa sigmoidea laddove il dito esploratore non poteva giungere. Disturbi funzionali caratteristici non esistevano. Si avevano però delle alternative di stipsi ostinata ed a volte abbondanti scariche diarroiche le quali non potevano farci escludere l'esistenza possibile della suddetta neoformazione che a volte può presentarsi con scarsa sintomatologia. Anche il sarcoma poteva venire discusso, ma per varie considerazioni, sopra tutto radiologiche, come verrà esposto dal collega Attilj, dovemmo scartarlo.

Ritornando per finire a quanto la storia dell'I. ci dice, vediamo che negli ultimi tempi della malattia la P. ebbe a presentare attacchi convulsivi clonicotonici diffusi sia alla muscolatura di un lato che dall'altro del corpo.

I detti attacchi non sembra potessero riportarsi a fenomeni di focolaio giacchè le lesioni ossee trovate nel cranio non erano tali da giustificare questa ipotesi. Come possono allora venire interpretati? Ammettendo uno stato di edema cerebrale transitorio, oppure uno squilibrio acido-base dell'organismo che taluni pensano possa appunto dar luogo a scosse convulsive a tipo clonicotonico? Si tratta semplicemente di ipotesi: la spiegazione vera non la credo nè facile nè agevole.

*
* *

A lato dei dati clinici e delle ricerche di laboratorio hanno proceduto le indagini radiologiche sulla paziente. Esse si estesero a tutto lo scheletro e ai visceri dando quadri così strani e così eccezionali da non permettere di poter stabilire una diagnosi radiologica tale da portare un contributo alla diagnosi clinica. Il reperto radiologico fu sempre assai notevole ma esso si distaccò notevolmente da quello comune ed è per questo che è mio intendimento descriverlo minutamente, onde portarvi l'attenzione degli studiosi.

Il primo studio radiologico sulla paziente fu praticato circa venti giorni dopo il suo ingresso in Ospedale e cioè quando la malata presentava una localizzazione dolorosa all'anca destra, e quando i dati clinici facevano propendere per una artrite gonococcica: eseguii allora un esame radiografico dell'anca, esame che non mostrò presenza di alterazioni degne di nota.

Le condizioni della paziente però si mantenevano sempre gravi, il dolore all'anca destra si accentuava sempre più e inoltre si era presentato dolore alla cresta iliaca destra e si notava sulla regione frontale una piccola tumefazione molle fluttuante. Eseguii allora nuove ricerche radiografiche che furono ricche di risultati.

Cranio: mentre nelle posizioni assiale e laterale non si rilevano dati degni di nota in quella anteriore-posteriore (fig. 3) è rilevabile sul frontale dal lato destro, due centimetri sopra all'immagine del seno frontale una perdita di sostanza rotonda a margini regolari, in modo da dare l'impressione dei fori

ottenuti sul cranio, nella trapanazione. Tale immagine corrispondeva alla piccola tumefazione osservata sulla fronte.

La radiografia del *bacino* mostra: lieve deformazione del contorno articolare della testa femorale destra e della cavità cotiloide, presenza sull'osso iliaco sinistro di una distruzione circolare in tutto simile a quella descritta a carico del frontale, e sull'osso iliaco destro in corrispondenza della cresta

FIG. 3.

iliaca e della spina iliaca anterior superiore due perdite di sostanza (fig. 4) a stampo, senza reazione ossea all'intorno anch'esse simili alle precedenti.

FIG. 4.

La radiografia del *torace* è anch'essa ricca di dati radiologici: a carico delle costole esistono (fig. 5) numerosissime perdite di sostanze (nel radiogramma se ne osservano nettamente una diecina) rotondeggianti, regolari,

interessanti a tutto spessore la costola. Inoltre il torace mostra: aumento dell'ombra cardiaca in tutti i diametri, aumento delle ombre degli ili polmonari e presenza nelle regioni parailari di ombre irregolari, a forte opacità, interessanti il parenchima polmonare.

FIG. 5.

Tale esame, eseguito nell'agosto, veniva ad accertare che vari segmenti dello scheletro e cioè cranio, costole, bacino, presentavano un quadro tutt'affatto singolare e consistente in una distruzione rotondeggiante dell'osso il quale sembrava chirurgicamente forato. La distruzione ossea non presentava

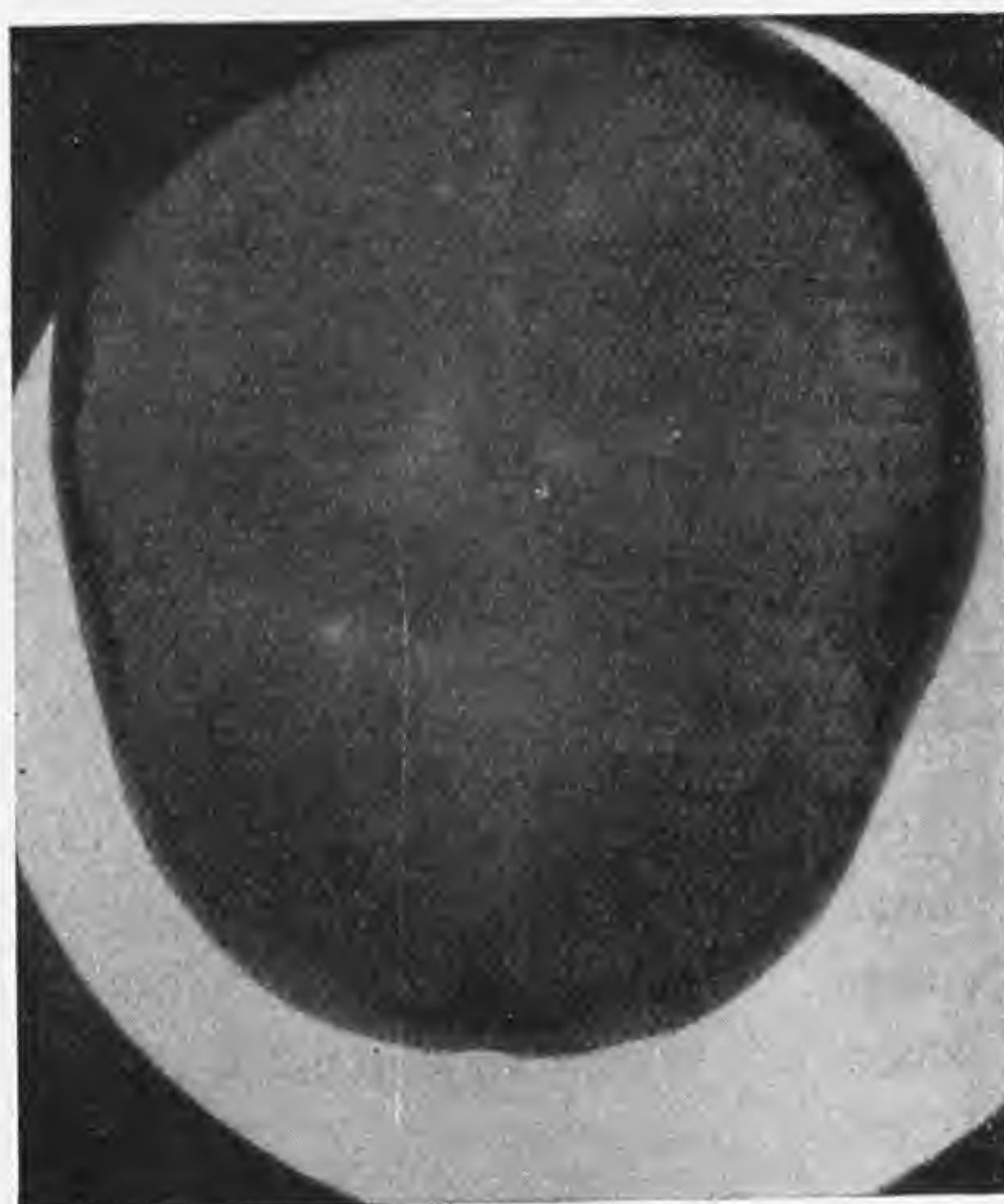



FIG. 6.

reazione all'intorno; la distribuzione non permetteva di ritenere che alcune ossa fossero predilette dalla lesione. Inoltre l'esame radiologico mostrava l'esistenza di un'infiltrazione a grossi e scarsi nodi del polmone destro nella regione parailare.

Un nuovo esame radiologico venne ripetuto due mesi dopo quando i primi attacchi convulsivi si presentarono: il risultato fu pressochè identico: anche nell'indagine del cranio, solo si osservò un'aumentata atrofia dello scheletro, un maggior numero di punti distrutti a carico delle costole (distruzioni in tutto simili a quelle già notate) e un lieve aumento delle opacità notate a carico del polmone.

Avvenuta la morte praticai la radiografia di alcune ossa liberate dalle parti molli e si notò quanto segue:

Sul radiogramma della calotta sono chiaramente visibili, a carico del frontale e specialmente dei parietali in prossimità della linea mediana numerose lesioni rarefacenti rotonde, regolari, di grandezza varia (alcune quanto una lenticchia altre quanto una moneta da 5 centesimi), intorno alle quali non esiste reazione e quindi condensazione dell'osso.

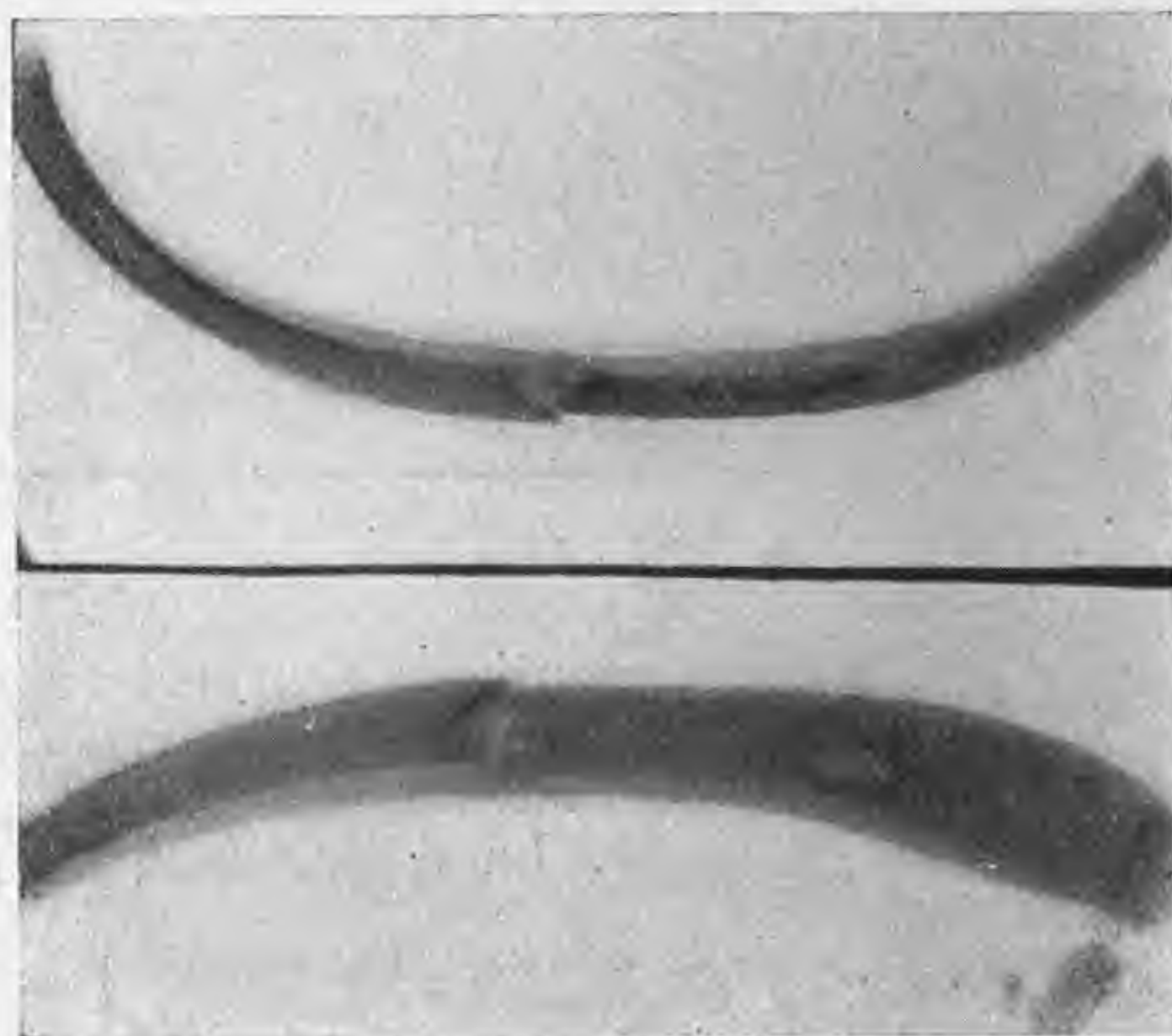



FIG. 7.

Sulle costole è anche più evidente la morfologia della lesione: esse appaiono come perdite di sostanza abbastanza regolarmente rotonde, a stampo, con scarsa reazione periostea. L'usura dell'osso è tale da provocare nelle manovre di autopsia la frattura delle costole.

Valutati dal punto di vista radiologico, i quadri osservati *intra vitam* erano di difficile interpretazione, presentando nel loro insieme una sindrome talmente atipica da non essere riferibile a nessuna malattia nota dello scheletro: infatti i radiogrammi furono esaminati dai più chiari specialisti radiologi, in ispecial modo competenti nelle malattie dello scheletro ed essi o non emisero giudizio diagnostico o espressero come probabili malattie che furono poi escluse dal reperto d'autopsia.

Infatti la nostra malata, come ha già esposto il collega Ricci, presentava segni clinici, successione morbosa e criterio di efficacia terapeutica talmente atipici, nonostante le accuratissime ricerche cliniche e di laboratorio, da non permettere di giungere alla diagnosi.

I dati radiologici si riassumono nei seguenti punti fondamentali: scheletro decalcificato, presenza su varie ossa (cranio, gabbia toracica, bacino), di

zone piuttosto regolarmente rotondeggianti di distruzione, circondate da scarsa reazione periostea, a volte così limitata da scomparire sul radiogramma. Di più nel polmone destro e meno ancora nel sinistro presenza di scarsi addensamenti isolati, a margini policiclici interessanti le regioni parailari.

Si trattava dunque di un processo che aveva aggredito varie ossa spugnose con la diramazione di focolai distruggenti l'ossa, con scarsa o nessuna neoproduzione ossea, e con decalcificazione dello scheletro, ad andamento lento ma progressivo.

Di fronte a tale reperto, che, come vedemmo, non veniva sussidiato che da pochi dati clinici, nè trovava nell'indagine di laboratorio grande luce, il radiologo doveva mettere in discussione varie ipotesi diagnostiche.

Facilmente veniva *a priori* esclusa la possibilità che dovesse trattarsi di lepra, actinomicosi, micetoma, cisti ossea, ostite fibrosa semplice di Reklinghausen, cloroma, così pure si escludeva l'osteodistrofia cistica di Mickuliez, che sul radiogramma mostra, oltre che la sede d'elezione sul cranio, sul mascellare superiore e inferiore, presenza di cavità multiple e di ingrossamenti riunite in gruppi.

La diagnosi di mielomi multipli (o malattia di Kahler-Bozzolo) poteva venire avanzata sebbene la prova di Bence-Jones fosse risultata negativa, poichè sappiamo come tale forma morbosa mostri radiologicamente una disseminazione di zone di rarefazioni multiple, con limiti netti, con scomparsa della trabecolatura senza reazione periostea: però questo in primo tempo, poichè dopo le rarefazioni si dilatano fino a raggiungere ed oltrepassare la corticale determinando gravi fatti quali fratture, scoliosi, ecc.; nel nostro caso, oltre una scarsa disseminazione del processo le lesioni non mostrarono le modificazioni classiche della malattia e neanche accenno di rigonfiamento.

La sifilide oltre che clinicamente (ad onta della negatività della Wassermann e del nessun giovamento ottenuto dalla cura specifica) venne anche radiologicamente discussa: tale malattia infatti attacca nella forma gommosa le ossa del cranio, le costole, le clavicole mostrando sulle radiografie zone abbastanza regolari di distruzione che risultavano assai evidenti poichè il tessuto osseo all'interno è fortemente opaco per reazione e neoproduzione di esso, che ha perduto la struttura trabecolare; inoltre spesso la produzione osteogena si estende oltre l'immediata vicinanza della lesione. Nel nostro caso si osservavano perdite di sostanza senza reazione all'intorno mentre lo scheletro si mostrava decalcificato.

La *tubercolosi* fu pure e con grande insistenza discussa: contro ad essa stava la quasi negatività della cutireazione e i dati desunti dall'esame del contenuto estratto da uno dei focolai. Le nostre comuni conoscenze radiologiche ci descrivono, è vero, come caratteristiche fondamentali della tubercolosi la decalcificazione intensa e diffusa, la presenza di necrosi ossea con assenza o con scarsa osteite condensante periferica e reazione periostea, ma essa non

presenta nelle disseminazioni l'aspetto da noi notato, le lesioni non sono regolari come quelle descritte. Anche l'anca destra mostrava una lieve irregolarità del contorno articolare, ma non rappresentava il quadro classico della tubercolosi dell'anca. La radiografia del polmone mostrava lesioni assai grossolane e isolate che permettevano di essere interpellate più come un processo neoplasico che come un processo tubercolare.

Da ultimo resta da discutere la diagnosi di *tumore* che pur non completamente persuasiva e passibile anch'essa di critica, sembrò ai più, clinici e radiologi, la più probabile: i sarcomi nella forma midollare e in quella a mieloplassi distruggono l'osso, però il loro andamento è più rapido e i radiogrammi presi in vari momenti, mostrano una sempre maggiore diffusione locale del processo. Tale dato mancava nel nostro caso, come pure il materiale estratto dalla puntura esplorativa non aveva messo in evidenza cellule neoplasiche.

Quando l'autopsia accertò che la malattia che aveva condotto a morte la paziente era la tubercolosi, con un processo assai diffuso che aveva invaso i polmoni sotto forma di tubercolosi nodulare discreta, l'anca sotto forma di artrosinovite, e lo scheletro sotto forma di osteite multipla caseosa, ritenemmo che il quadro radiologico notato fosse degno di essere descritto e reso noto in quanto esso si allontana dai comuni aspetti della tubercolosi specialmente dello scheletro, tra i cui quadri va aggiunto questo da noi descritto, cioè quello della tubercolosi a tipo osteitico caseoso con disseminazione alle osse piatte, consistente in numerosi focolai rotondi a margini quasi regolari, del diametro di 1-2 cm., senza sequestri e senza accenno a neoformazione ossea all'intorno.

*
* *

Quanto sopra è stato riferito ha permesso di stabilire che la nostra malata era affetta da tubercolosi disseminata a tipo osteitico caseoso. Se tale entità morbosa è già nota, il quadro clinico, radiologico e anatomopatologico da noi descritto si allontana da quanto è detto nella letteratura sull'argomento, per cui noi stimiamo, suffragati in questo da quanti clinici, radiologi ed anatomopatologici ebbero ad esaminare il caso, di trovarci di fronte ad un complesso sintomatologico atipico, che nel suo insieme riteniamo per la prima volta reso noto.

La certezza che forme consimili possono verificarsi e possano dal presente nostro lavoro essere rischiarate ci ha spinto alla descrizione del caso che studiammo, confortati dai preziosi consigli dei proff. Ficacci e Nazari, ai quali porgiamo i nostri sensi di gratitudine.

III.

CLINICA DERMOSIFILOPATICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretta dal prof. P. L. BOSELLINI

Contributo alla sierologia della tubercolosi con speciale riguardo alla tubercolosi cutanea

per il dott. M. MONACELLI, assistente.

Il numero sempre maggiore di reazioni proposte per la sierodiagnostica delle tubercolosi sta ad indicare la necessità nella pratica di un mezzo di laboratorio che sia di ausilio per la diagnosi il più possibile precoce e per la condotta di cura dell'infezione. Esiste oggi un metodo sierologico di diagnosi della tubercolosi che, come la reazione di Wassermann e con questa le tante altre ormai entrate nella pratica dei laboratorii per la sifilide, possa considerarsi specifico quanto sensibile ed atto a fornire ragguagli sull'andamento della malattia, così varia e molteplice nelle sue localizzazioni e nel suo decorso?

Si direbbe, a giudicare dalla lettura della vastissima bibliografia relativa a questo argomento che, durante il corso di una tubercolosi, gli organismi infettati producano in maniera molto più irregolare che non nella lues, talora in misura propriamente insufficiente, le sensibilizzatrici specifiche la cui presenza nel sangue può essere rivelata dalla reazione di Bordet-Gengou. I più svariati antigeni ottenuti dai bacilli tubercolari sono stati proposti e sperimentati per la prova di fissazione del complemento, ma nessuno ha risposto in maniera veramente soddisfacente. Mi limiterò a ricordare i più recenti, tralasciando quelli il cui uso è stato ormai quasi completamente abbandonato, come ad esempio è accaduto per la tubercolina vecchia, alla quale i più recenti osservatori (Horowitz-Wlassowa) non riconoscono il valore di antigene escludendone così ogni possibilità di uso per lo scopo che ci interessa. Gli antigeni su cui si è maggiormente fissata l'attenzione degli studiosi in questi ultimi anni sono quello di Wassermann, quello di Boquet e Nègre e quello di Besredka.

Wassermann per la preparazione del suo antigene si è servito di un estratto di bacilli tubercolari ottenuto con tetralina, una naftalina tetra idrata a reazione neutra, estratto a cui si aggiunge una certa quantità di lecitina purissima in soluzione alcalina. Purtroppo le molte speranze riposte nell'antigene di Wassermann, speranze che sembravano suffragate dalle prime ricerche, specie da quelle di Klopstock, si dimostrarono in seguito in gran parte infondate. L'aumento di attività prodotto nell'antigene dall'aggiunta di lecitina si avrebbe a spese della specificità. D'altra parte altre sostanze si presterebbero quanto e più della tetralina per l'estrazione dei bacilli tubercolari. Ogawa e Blumenthal raccomandano a questo scopo l'acetone; Schlossberger, Hartoch, Lusena e Prigge l'acetone, l'alcool etilico e il cloroformio. La reazione si è, secondo molti autori dimostrata ad un tempo poco sensi-

bile e poco specifica, positiva in un gran numero di casi di lues e inoltre in difterite, carcinomi, endocardite streptococcica, asma bronchiale, non renderebbe d'altra parte possibile nei casi in cui l'infezione tubercolare è effettivamente presente, la distinzione tra processi attivi e non attivi, distinzione la cui importanza pratica non è chi non veda. A queste conclusioni giungono quasi concordemente numerosi osservatori tra cui ricorderò gli italiani, Montemartini e Brovelli; mentre pochi altri (Jakob e Moeckel, Rochat, Ritter) continuano ad attribuirle un certo valore. Förtig se ne è servito particolarmente nella diagnosi della tubercolosi cutanea e così Silberstein che, in confronto ai processi a localizzazione polmonare ha ottenuto una minore percentuale di risultati positivi.

Boquet e Nègre nella preparazione del loro antigene partirono dal dato di fatto che i lipoidi del bacillo di Koch, insolubili in acetone ma solubili in alcool metilico, possiedono *in vitro* qualità di antigeni come era stato dimostrato da Kurt Meyer. Questa proprietà comune ai bacilli paratubercolari, difterici e tubercolari, sembrerebbe attribuibile alla presenza negli estratti alcoolici di questi microbi di sostanze appartenenti al gruppo dei fosfatidi mentre i grassi neutri, contrariamente a quanto ammette Much, non avrebbero nessuna proprietà di antigene.

In numerose cavie e conigli trattati con l'estratto metilico di bacilli Boquet e Nègre poterono produrre un certo grado di immunità contro l'infezione tubercolare ottenendo spesso che l'infezione sperimentale restasse limitata ad un singolo organo (milza - polmoni). La deviazione del complemento con l'antigene di Boquet e Nègre per la sierodiagnosi della tubercolosi si può perciò considerare il metodo che ha le basi sperimentalmente più solide. Su la sua rispondenza pratica per le esigenze della Clinica si può però fino ad ora dire molto poco dato lo scarso numero delle ricerche in proposito. Un inconveniente osservato da Reiter e Köster parrebbe dato dalla frequente positività in casi di lues; per altri invece, tra cui in Italia Molinari, l'antigene risponderebbe ai requisiti richiesti per specificità e sensibilità. Si può però nel complesso ritenere che le osservazioni fatte fin qui non sono ancora sufficienti per orientarsi sul vero valore pratico dell'antigene di Boquet e Nègre. Al contrario quello di Besredka può dirsi oramai sufficientemente sperimentato perchè si possa, sia pure nelle naturali divergenze dei giudizi dei diversi autori, giudicarlo nel suo effettivo valore. L'antigene, come è noto, si prepara nel modo seguente: si impiega una cultura di quattro giorni di bacilli tubercolari umani in brodo addizionato di bianco e giallo d'uovo. Dopo sterilizzazione per 30' a 100° si lasciano per 24 ore depositare i bacilli al fondo del recipiente, poi si decanta e si centrifuga il deposito che viene poi diluito in soluzione fisiologica. La sospensione microbica così ottenuta è sottoposta, per un periodo di tempo non inferiore a due ore, ad un'agitazione meccanica in un recipiente munito di palline di vetro, infine viene diluita in un volume trenta volte maggiore di soluzione fisiologica.

L'antigene così preparato non è conservabile indefinitamente; mantenuto lontano dalla luce e possibilmente in ghiacciaia la sua attività si manterrebbe però pressochè immutata per circa quindici mesi.

Quanto all'importanza da attribuire alla deviazione del complemento ottenuto con l'antigene di Besredka, pur non volendo essere eccessivamente ottimisti, si può ammettere che nel complesso le conclusioni dei numerosissimi lavori pubblicati intorno a questo metodo (e tra questi specialmente interessante e completa la pubblicazione di Trenti) concordino nel riconoscergli il valore di un importante sintoma che unito agli altri può dimostrarsi utile nel formulare la diagnosi di tubercolosi. Con l'aumentare della intensità della reazione aumenterebbero le probabilità della presenza di un processo tubercolare attivo quando siano stati esclusi lues, malaria e tifo e quando in precedenza non sieno state fatte cure tubercoliniche. La reazione sarebbe d'altra parte negativa quando vi siano localizzazioni meningee, nelle tubercolosi gravi avanzate con stato cachettico, nelle forme miliariche.

Il giudizio, se non entusiasta, almeno favorevole che la maggioranza degli autori che se ne sono occupati ha formulato nei confronti della reazione Besredka, ce la fecero, circa due anni or sono, preferire alle altre ed adottare nei nostri laboratori come mezzo sierologico di diagnosi della tubercolosi.

Chi abbia una pratica, sia pur limitata, di ambulatori dermatologici e venereologici sa quanto spesso si presenti la necessità di dover, di fronte a lesioni dubbie discuterne la eventuale etiologia tubercolare. L'esame clinico, l'anamnesi, spesso non sono sufficienti a dirimere la questione e la possibilità pratica di un esame biopsico non sempre è data; per la prova biologica di inoculazione in animali in parte si urta contro analoghe difficoltà di ordine pratico, in parte contro considerazioni di ordine teorico. È noto infatti come nella cute ci si presentino a volte processi morbosi nei quali, pur dovendone ammettere l'innegabile origine tubercolare, non è dimostrabile con i comuni mezzi la presenza del bacillo di Koch, nè con la inoculazione in animali recettivi si ottiene la comparsa delle abituali lesioni tubercolari, vuoi limitate al punto di inoculazione, vuoi generalizzate. Intendo qui riferirmi alle tuberculidi in alcune delle quali (tuberculidi tipo B di Darier) non è neppure istologicamente osservabile una struttura tipicamente tubercolare, limitandosi il quadro istologico a presentarci delle lesioni infiammatorie banali. L'accertamento sierologico della presenza nell'individuo in esame di un'infezione tubercolare attiva sarebbe di un evidente ausilio nell'incertezza diagnostica, e come nel caso citato in tante altre condizioni morbose di difficile diagnosi (lesioni dei didimi e degli epididimi clinicamente atipiche, linfadeniti di natura incerta, lesioni ulcerose delle mucose, ecc.).

Ci servimmo, come si è detto, dell'antigene di Besredka mettendoci in condizione di disporre, ogni volta che la reazione doveva essere fatta, del siero di uno o più individui certamente non tubercolosi nè luetici (è bene evitare che questi sieri da usare come controllo per la parte preliminare della reazione siano prelevati oltre che da individui affetti dalle infezioni croniche suddette o da altre analoghe: malaria, lepra, sporotricosi, ecc., da soggetti con malattie infettive acute specie esantematiche o in condizioni cachettiche per neoplasmi o per altre cause, da donne in istato di gravidanza, ecc.).

In presenza di quantità costanti del siero o della miscela di sieri di con-

trollo e dell'antigene, e di quantità crescenti di una diluizione di alessina procedevo alla titolazione dell'attività di questa disponendo la prereazione nel modo seguente:

PROVETTE	1	2	3	4	5	6
Antigeno	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
Siero o miscela di sieri sicuramente negativi .	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
Alessina in diluizione 1/10	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6
Soluzione fisiologica . .	0.9	0.8	0.7	0.6	0.5	0.4

Dopo un'ora di soggiorno in stufa a 37° aggiungevo ad ogni provetta 1/2 cc. di emulsione di globuli rossi al 5 % e 1/2 cc. di ambocettore emolitico diluito in maniera da contenere 3 unità emolitiche; dopo di che riponevo in stufa per mezz'ora per procedere poi alla lettura dei risultati. La prima provetta della serie nella quale si otteneva una emolisi completa indicava quale fosse la dose minima attiva dell'alessina.

Ricorderò incidentalmente come coll'antigeno usato e adoperando siero freschissimo di cavia l'emolisi si ottenesse quasi costantemente in tutte le provette della serie ad eccezione della prima, rappresentando così cc. 0.2 di alessina diluita 1/10 la dose minima attiva dell'alessina stessa. Oltre alle provette di cui si è parlato se ne allestiva una seconda serie in cui si mettevano tutti i componenti della prova principale ad eccezione del siero di controllo e ciò per constatare eventualmente la presenza di attività anticomplementare dell'antigene.

Controlli analoghi per i sieri non erano necessari essendo questi sempre contemporaneamente usati per la Wassermann nel corso della quale se ne ricercava l'eventuale azione anticomplementare. Nelle prove preliminari della Wassermann venivano anche costantemente fatte le ricerche di uso sul sistema emolitico (determinazione del potere emolitico dell'ambocettore ed esclusione di emolisi spontanea da parte dell'emulsione di globuli rossi).

Stabilita così la dose minima attiva dell'alessina si passava alla reazione vera e propria allestendo per ogni siero in esame dalle 4 alle 6 provette (a seconda della quantità di siero di cui si disponeva) e procedendo in modo completamente analogo a quello della prova di titolazione con la differenza che per la quantità dell'alessina si partiva da quella che si era dimostrata la dose minima emolizzante e si aumentava questa dose nelle provette successive. Essendo per esempio la dose minima attiva rappresentata da cc. 0.2, se ne metteva cc. 0.2 nella 1ª provetta. cc. 0.3 nella 2ª e così via, aggiungendo sempre cc. 0.20 di siero da esaminare e cc. 0.30 di antigeno.

Dopo avere tenuto per un'ora a 37°, aggiunto il sistema emolitico nelle proporzioni già dette e tenuto per altri 30 minuti in stufa si leggevano i risultati. La reazione veniva considerata positiva forte (+ + +) se vi era arresto di emolisi in tutte le provette della serie, rispettivamente positiva (+ +) e positiva debole (+) quando il fenomeno si aveva soltanto in alcune delle provette o esclusivamente nella prima, quella cioè con la minore dose di ales-

sina. Di eventuali ritardi di emolisi presenti nella prima o nella prima e seconda provetta, purchè di durata fugace, non si teneva alcun conto. Ho così esaminato 411 sieri, che suddividerò nelle categorie seguenti:

BESREDKA	+ + +	+ +	+	—	Totale
Tubercolosi cutanea.					
Lupus volgare	2	4	10	11	27
Tuberculidi papulo necrotiche .	—	—	1	4	5
Eritema indurato	1	1	1	1	4
Liche scrofulosorum	—	—	3	2	5
Tubercolosi polmonare nei vari stadi	9	10	9	4	32
Tubercolosi glandolare	—	1	1	—	2
» intestinale	1	—	—	—	1
» ossea	1	1	1	1	4
» urogenitale	2	2	1	1	6
Lupus eritematoso	2	6	—	6	14
Lues	3	3	6	4	16
Lepra	1	—	—	—	1
Soggetti la cui anamnesi deponeva per localizzazioni tuberc. attualmente inattive o spente	1	0	7	5	13
Soggetti con affezioni varie non tubercolari	6	9	15	251	281
					411

Risulta subito evidente la scarsa positività nei casi di tubercolosi cutanea (59 % per il lupus) in confronto dei risultati positivi che si hanno in presenza di lesioni tubercolari di altri organi (87 % nella tubercolosi polmonare). E quelli tra i nostri casi di lupus nei quali non fu possibile accertare la coesistenza di lesioni specifiche viscerali furono più specialmente quelli in cui la reazione di Besredka decorse negativamente e con positività deboli tanto da dare l'impressione che, specialmente trattandosi di focolai limitati, in parte racchiusi da tessuto cicatriziale, la reazione fosse debole o negativa per la troppo scarsa produzione di anticorpi, insufficiente a modificare come e quanto sarebbe stato necessario per ottenere una reazione positiva, il mezzo organico dell'individuo. Risultati analoghi ai nostri e che confermano questa ipotesi ha anche ottenuto Hübschmann che su 19 casi di tubercolosi cutanea (tra cui 16 luposi) ha osservato 6 reazioni di Besredka negative e che pure afferma che la scarsa formazione di reazione nel lupus volgare concorda col decorso tipicamente cronico della malattia e con lo scarso contenuto in bacilli di Koch dei focolai luposi. Così pure Bethoux ammette che la formazione di anticorpi sia nei pazienti affetti da lupus volgare molto scarsa avendo in 21

luposi ottenuto solo 7 reazioni positive. Risultati pure poco soddisfacenti ha ottenuto in Italia Venturi che dato lo scarso numero di reazioni positive osservate e la frequente aspecificità nei casi di lues ritiene il metodo praticamente inusabile in dermatologia. Al contrario Ichok, Goldenberg e Fried hanno veduto reazione positiva in una percentuale molto elevata (ben l'83,7) dei casi di lupus volgare da loro sottoposti alla reazione di Besredka. I risultati di questi autori appaiono degni di rilievo anche per un altro dato di fatto e precisamente perchè in tutti i luposi della loro statistica (ben 106 pazienti) tolta la manifestazione cutanea non vi erano tracce in tutto il restante organismo di localizzazioni tubercolari. Ora, anche a prescindere da quanto è dato correntemente di osservare nei nostri pazienti, in cui è tutt'altro che rara la coesistenza col lupus di lesioni polmonari, sia pure di scarsa gravità e a decorso relativamente benigno, le statistiche parlano di una frequente associazione delle due localizzazioni. Secondo Martenstein ad esempio questa coesistenza si avrebbe nel 12-35 % dei casi di lupus e la frequenza varierebbe a seconda della regione in cui si è localizzato il lupus stesso.

Allo svantaggio che, almeno secondo i nostri risultati, presenta la reazione di Besredka per la percentuale troppo scarsa di positività nella tubercolosi cutanea, devesi aggiungere quella delle frequenti reazioni aspecifiche nei casi di lues. Benchè non sia sempre possibile escludere con tutta sicurezza l'esistenza di una localizzazione tubercolare in un determinato soggetto, il numero delle Besredka positive da noi osservate in casi di lues fu troppo alto per poter ammettere come possibile in ogni caso la coesistenza delle due infezioni. Infatti su 16 sifilitici, con ogni verosimiglianza esenti da lesioni tubercolari, ben 12, e cioè il 75 % davano reazioni positive con l'antigene di Besredka. Non è d'uopo che io accenni al notevole svantaggio presentato in pratica da questo fatto; dirò soltanto come questa non fu una delle ultime ragioni che ci spinse a sperimentare qualche altro metodo sierologico di diagnosi della tubercolosi che desse maggiore affidamento di specificità in confronto della lues. I vantaggi attribuiti dal Vernes alla sua reazione di siero-flocculazione per la diagnosi della tubercolosi mi indussero — seguendo il consiglio del mio Maestro — a controllarne i risultati su scala possibilmente vasta e con speciale riferimento alla tubercolosi cutanea, cosa sin qui non ancora fatta. Le ricerche furono rese possibili dal fatto che la Clinica possiede da tempo una completa istallazione per la sifilimetria secondo Vernes, di cui si fa uso abituale per la sierodiagnosi della lues. Sono note le ricerche praticate da Vernes per giungere alla realizzazione del suo metodo di sierodiagnosi. Egli in una lunga serie di esperienze aveva visto che, se si distribuisce in una serie di tubi del siero umano normale e poi in dosi regolarmente crescenti un reattivo capace di provocare la flocculazione, questa aumenta e diminuisce nella serie delle provette in maniera siffatta che, applicando il metodo grafico, si otterrà il fenomeno rappresentato da una curva ondulata (sinusoide) il cui tracciato varia secondo il reattivo impiegato. Alcuni dei reattivi sperimentati permisero a Vernes di ottenere tracciati diversi a seconda che si trattava di sieri normali e patologici. Così per la lues col Perethynol.

È questo una miscela preparata mescolando acqua distillata ed una soluzione alcoolica di cuore di cavallo previamente trattato con percloruro di etilene. Dati i risultati ottenuti coi sieri sifilitici si pensò di estendere le ricerche alla tubercolosi e di sperimentare quale fosse il reattivo più adatto. Numerose prove con diverse concentrazioni di una numerosa serie di sostanze permisero di stabilire che alcune di queste (acido lattico, naftolo, alcuni derivati fenolici, ecc.) rendevano possibile una differenziazione sierologica della tubercolosi. Ma i migliori risultati si ottennero con l'uso di un difenolo o m. diossibenzolo (C_6H_4 (OH_2)), la resorcina. Vernes e i suoi collaboratori nel 1926 nel fascicolo IV delle pubblicazioni dell'Istituto profilattico resero noti i loro studi sulla sierologia della tubercolosi e i risultati avutisi dalla nuova applicazione della sieroflocculazione e della sua misura col fotometro.

La tecnica della reazione è quanto mai semplice: fatta la presa di sangue, possibilmente a digiuno, perchè soltanto i sieri perfettamente chiari sono utilizzabili, il siero ottenuto viene decantato, centrifugato e poscia nuovamente decantato. Se il siero non è del tutto limpido o contiene qualche particella visibile in sospensione viene nuovamente centrifugato per 10 minuti; si può così giungere, dopo parecchie decantazioni, a rendere limpidi anche i sieri chilosi; bisogna però ricordare che una centrifugazione prolungata riscalda il siero ed è perciò possibile che un intorbidamento appaia quando il siero si raffredda; il siero va in questo caso eliminato; 0.6 cc. di questo siero vengono uniti in una provetta di mm. 13 × 60 con altrettanta quantità di una soluzione 1.25 % in acqua bidistillata di resorcina purissima; agitato il miscuglio senza rovesciare le provette e senza provocare la formazione di bolle d'aria (queste restando in sospensione potrebbero aumentare l'assorbimento della luce e falsare la lettura) si versa rapidamente nel cilindro del fotometro e si stabilisce immediatamente la densità ottica del miscuglio. È d'uopo essere molto celeri in questa operazione perchè i sieri iper-flocculanti cominciano subito a intorbidarsi. Dopo aver fatta la lettura si riversa il liquido nella provetta corrispondente che viene chiusa con un tappo di gomma e lasciata immobile ad una temperatura di 18°-20° per la durata di 4 ore. Trascorso questo tempo si agitano le provette senza far della schiuma; per ripartire uniformemente le particelle in sospensione Vernes raccomanda di rovesciare tre volte le provette chiuse dal tappo; si procede ad una seconda lettura e si deduce da questa il risultato della prima — se la cifra così ottenuta, cifra che secondo Vernes rappresenta la cosidetta « *densità ottica* » del liquido in esame è inferiore a 15 il risultato deve considerarsi negativo; da 15 a 30 si ha una zona di allarme con probabilità crescenti, salendo verso il 30, di tubercolosi; numeri superiori a 30 indicano, secondo Vernes, quasi senza eccezione, la presenza di un'affezione tubercolare. Egli basa le sue conclusioni sull'esame di un numero rilevantissimo di casi che nell'ottobre del decorso anno, nella comunicazione fatta dal Vernes in occasione del centenario del Villemin ammontavano ad oltre 15.000, casi sottoposti contemporaneamente ad uno stretto controllo clinico e con l'appoggio nel più gran numero di casi di esami radioscopici e microscopici.

Oltre ad essere, secondo il Vernes, così strettamente specifica la reazione alla resorcina sarebbe anche una reazione di attività. Il grafico dei successivi risultati, quando la reazione sia fatta in serie, è ascendente quando la tubercolosi tende a progredire; il miglioramento lo fa discendere; anche se vi sia miglioramento dello stato clinico la prognosi deve essere molto riservata quando la curva si mantiene elevata o continua a salire. Il seguire un paziente con successive reazioni permetterebbe così di controllare periodicamente l'efficacia o meno dei mezzi terapeutici climatici e dietetici nel caso in questione adottati.

Che però un risultato superiore al 30 non voglia senza eccezione significare tubercolosi risulta già dalle pubblicazioni di Vernes e dei suoi collaboratori. Avendo essi ad esempio praticato in un gran numero di sifilitici contemporaneamente la reazione alla resorcina e quella al perethynol, poterono constatare un fatto che costituisce eccezione alla abituale indipendenza delle due reazioni. Si tratterebbe in effetti di questo: in soggetti portatori di una sifilosclerosi si avrebbe, nei primi giorni dopo la comparsa della sifilosclerosi stessa, una positività accentuata quanto effimera della reazione alla resorcina. Degli esami praticati a brevi intervalli mostrano l'accrescimento poi la diminuzione rapida di questa positività, il che su una curva sierologica è rappresentato da una linea ascendente seguita da una seconda discendente, che forma con la prima un angolo fortemente acuto. Questa proprietà sarebbe indipendente da ogni trattamento e non si osserverebbe in nessun altro periodo dell'evoluzione della sifilide, restando così le due reazioni, quella alla resorcina e quella al perethynol, perfettamente distinte e caratteristiche, con la sola eccezione che si è detto, l'una per la tubercolosi e l'altra per la sifilide.

Oltre a questa eccezione alla specificità della reazione, eccezione che potrebbe essere secondo Vernes sfruttata in pratica per rendere possibile una diagnosi sierologica precoce della lues, ve ne sarebbero anche alcune altre. Fin dalle sue prime osservazioni Vernes potè osservare in casi avanzati di carcinomi, valori che giungevano fino a 240 ed ottenere valori quasi altrettanto elevati e per lo più superiori a 150 (limite che nella tubercolosi non viene generalmente sorpassato) anche in istati setticemici gravi o in pneumonitici con temperature molto elevate.

Qualche caso di positività si ebbe anche in pazienti portatori di ulceri veneree, o in soggetti completamente sani. (39 su 188 controlli avrebbero nella prima statistica di Vernes dato risultati superiori al 30; si trattava però in quasi tutti i casi di sieri più o meno opalescenti che davano perciò cifre eccessivamente elevate).

Tra gli autori che vollero controllare i risultati di Vernes ricorderò Prunnel che in due successive comunicazioni alla Società di Biologia rese noto di avere eseguito in un certo numero di pazienti contemporaneamente la reazione di deviazione del complemento e quello di flocculazione alla resorcina. Per la prima usò la tecnica di Calmette e Massol con l'antigeno di Boquet e Nègre ed i sieri esaminati furono 112.

Alla reazione di Vernes furono sottoposti 102 sieri. Le reazioni concor-

danti con l'esame clinico furono il 92 % per la resorcina, l'85 % per l'antigene metilico, le reazioni discordanti rispettivamente 4.76 e 4.28 %. Prunnel conclude per una maggiore sensibilità della reazione di Vernes benchè talvolta possa aversi una cifra superiore a 30 in malati considerati indenni da tubercolosi.

Reazioni aspecifiche si ebbero in un caso di gangrena polmonare, un caso di azotemia, 2 di ileotifo, uno di polmonite. Anche Prunnel vide sieri flocculanti in casi di sifilosclerosi all'inizio, ma il fenomeno è effimero e non persistente come in soggetti tubercolari. I gradi fotometrici più elevati (sino a 160) furono osservati nelle fasi più avanzate dell'infezione nelle quali la reazione di fissazione è il più delle volte negativa. I gradi più deboli (10-14) nei soggetti portatori di lesioni specifiche si ebbero nei periodi di accalmia (apiressia, buono stato generale, pneumotorace a evoluzione favorevole) in cui spesso la reazione di deviazione del complemento con gli antigeni più in uso si mostra al contrario fortemente positiva.

Romano e Croveri, pur non avendo praticato che un numero limitato di reazioni, il che non permette loro di trarre conclusioni definitive possono però affermare di avere avuto dei risultati che coincidono esattamente con quelli avuti da Vernes su più larga scala.

Ufoltz dopo aver descritto la tecnica della reazione afferma che questa riproduce fedelmente l'evoluzione della infezione tubercolare, e una delle sue applicazioni più utili è quella di poter scoprire le forme larvate della tubercolosi (e che vanno spesso classificate come influenza, imbarazzo gastrico febbrile, bronchiti di apparenza volgare). Per Ufoltz la siero-flocculazione alla resorcina appare come il controllo indispensabile di ogni tentativo di cura specifica della tubercolosi, per vigilare la evoluzione della collassoterapia e molte volte per accertare l'esistenza di una tubercolosi in soggetti nei quali non è ancora possibile sospettarla, precedendo così le rivelazioni della sierologia quelle della clinica.

Ho già ricordato la recente comunicazione in cui Vernes ribadisce e conferma i risultati già esposti nel IV fascicolo dei lavori dell'Istituto profilattico, insistendo specialmente sui vantaggi di valore sociale che può offrire la reazione praticata su larga scala. Importanti gruppi industriali parigini avrebbero già adottato il sistema di sottoporre tutti gli aspiranti all'assunzione in servizio ad un doppio esame sierologico, rispettivamente con perethynol e resorcina. I sifilitici verrebbero accettati a patto di seguire regolarmente il trattamento messo a loro disposizione; i tubercolosi senz'altro respinti con vantaggio sia dell'industriale che non si espone ad uno scarso rendimento da parte dei suoi operai, o alla comparsa di malattie che potrebbero poi essere erroneamente imputate al lavoro, che del suo personale che non è così esposto al contagio e finalmente del malato stesso, il più delle volte ignaro del suo stato e che, messo sull'avviso, può sottoporsi a cure appropriate e fruire delle tante provvidenze oggi in tutti i paesi civili esistenti a beneficio dei tubercolosi.

Vernes riferisce inoltre di avere anche esperimentato la sieroflocculazione

alla resorcina nell'esame del liquor di casi di meningite tubercolare e di avere constatato un grado fotometrico molto elevato, mentre il sangue non è raro che risponda negativamente.

La tecnica è alquanto diversa: 0.4 di liquido C. R. vanno uniti a 0.8 di soluzione di resorcina a 66 %; la seconda lettura deve essere fatta a capo di un'ora.

La reazione non sarebbe eseguibile, e la questione resta perciò tuttora allo studio, nei liquidi cefalo-rachidiani che contengono albumina in quantità superiore al 2 ‰.

Ho già detto come per le evidenti deficienze della reazione di Besredka, e il fatto di avere già in uso il fotometro di Vernes, Bricq e Yvon per la reazione al perethynol, decidessimo di controllare i risultati della sieroflocculazione alla resorcina. I sieri esaminati furono 358; molto interessante sarebbe esporre per esteso i nostri risultati, ma evidenti ragioni di spazio ce lo impediscono. Ciò dico perchè, in confronto di quanto avviene generalmente per la valutazione delle reazioni proposte nel campo della lue, malattia che in confronto della tubercolosi ha un decorso tanto più nettamente inquadrabile in schemi e in cui questa valutazione è possibile fare, per così dire, in blocco, sarebbe nel nostro caso utile, per apprezzare i risultati ottenuti esporre, soggetto per soggetto, i vari dati anamnestici, clinici, batterioscopici, ecc. su cui riposava la diagnosi di presenza o di assenza di infezione tubercolare, diagnosi che doveva essere confermata dalla sieroreazione.

Le prime 200 reazioni furono fatte contemporaneamente alla reazione di deviazione del complemento secondo Besredka; constatatasi poi in un numero ormai sufficiente di casi la maggiore sensibilità e specifità della siero flocculazione si sospese l'esecuzione della reazione di Besredka.

I risultati ottenuti furono i seguenti:

	Reaz. negativa (0-15)	Dubbia (15-30)	Positiva (30)	Totale
Tbc. polmonare	—	9	49	52
Tbc. urogenitale	—	—	11	11
Tbc. glandolare	—	—	2	2
Tbc. ossea	—	—	2	2
Meningite tubercolare	1	—		1
Lupus volgare	5	6	22	33
Scrofuloderma	—	1	—	1
Tuberculidi	—	4	7	11
			Totale	113

Se ora passiamo ad esaminare i risultati ottenuti con gli altri 245 sieri dobbiamo innanzi tutto esporre i casi che formarono, apparentemente almeno, una eccezione alla specificità della reazione, casi che, astraendo dai soggetti con lue primaria a cui accenneremo più sotto, non furono che sette. In uno si

trattava di un carcinoma ulcerato del solco naso genieno di destra, datante da parecchi mesi e presentante già metastasi glandolari. al fotometro si ebbe 95. Gli altri casi furono 2 di eczema acuto (rispettivamente 104 e 34) uno di poichilodermia (47) 2 di lepra (70 e 108) e finalmente uno di prurito con dermografismo spiccato (50), tutti soggetti nei quali non fu possibile accertare l'esistenza di una qualsiasi localizzazione tubercolare. Dobbiamo a questi aggiungere altri 16 casi di svariate lesioni cutanee, pure in soggetti immuni da lesioni kochiane, per quanto può essere assoluta questa affermazione e i cui sieri dettero al fotometro valori varianti dal 15 al 30. Anche volendo considerare tutti questi casi come risultati aspecifici non si ha che un complesso di 23 soggetti in cui la reazione avrebbe risposto in modo non conforme a verità e cioè una percentuale del 6,1 % che si riduce all'1,9 % se teniamo però giustamente conto dei soli risultati superiori a 30 e su i quali soltanto Vernes basa la specificità della sua reazione. Di fronte a queste stanno le cifre indicanti la sensibilità del metodo di siero-flocculazione: per convincersi della quale basta gettare lo sguardo su la tabella soprastante: il 94 % dei polmonari, il 100 % dei tubercolosi a localizzazione urogenitale risposero in modo positivo.

Alquanto diversamente stanno le cose per quanto riguarda la tubercolosi cutanea; soltanto il 66 % dei nostri casi di lupus dette un risultato positivo, negli altri casi, nel 18 % dei quali il fotometro dette valori varianti dal 15 al 30, mentre nel 16 % si ebbero risultati inferiori al 15, si trattava generalmente di focolai limitati, in soggetti in buone condizioni generali, alcuni già in parte sottoposti a trattamento. I risultati ottenuti nel lupus e nelle altre localizzazioni tubercolari cutanee pur mostrando una maggiore sensibilità della reazione di Vernes confermano però quanto si disse a proposito della reazione di fissazione del complemento su la presumibilmente scarsa formazione di reagine nel lupus, il che sarebbe d'accordo con la sua lenta evoluzione clinica e con la sua scarsezza in bacilli tubercolari.

Tra i sieri esaminati ve ne erano 15 di individui affetti da sifilide primaria, 4 dei quali nel periodo presierologico, mentre negli altri 11 erano già positive la reazione di Wassermann e la reazione di intorbidamento di Meinicke. Tra i primi 4 sieri si ebbe un solo risultato positivo (33) mentre gli altri dettero rispettivamente le cifre di 28-22-19; negli altri 11, ad eccezione di uno in cui la sifilosclerosi datava da oltre 50 giorni e che dette al fotometro un valore di 11, si ebbero tutti risultati notevolmente elevati compresi tra il 50 e il 90. Bisogna perciò ammettere che in effetti, come afferma il Vernes, vi sia durante il decorrere del periodo primario della lue una temporanea modificazione umorale che porti alla positività della siero-flocculazione. È però estremamente verosimile che questa modificazione non si abbia che negli ultimi giorni del periodo presierologico e che persista durante gran parte di questo per scomparire poco prima dell'iniziarsi dei fenomeni secondari. Questo fugace modo di comportarsi della reazione di Vernes sarebbe perciò presumibilmente legato alla prima formazione di anticorpi nell'organismo sifilizzato, essendo però in connessione con fenomeni umorali diversi da quelli

che portano allo stabilirsi della positività delle comuni reazioni diagnostiche della lues.

Una sua utilizzazione diagnostica in pratica mi sembra poco raccomandabile quanto poco probativa potendosene naturalmente tener conto nei soli casi in cui è dato escludere con certezza ogni sospetto di infezione tubercolare.

Nell'eseguire la reazione ci attenemmo alla tecnica consigliata da Vernes e che è, come sopra si è visto, semplicissima; un ostacolo alla diffusione pratica è dato dalla necessità, per procedere alla lettura, di possedere un apparecchio costoso qual'è il fotometro. Ma nella pratica, fuori dalle condizioni sperimentali in cui noi ci eravamo messi, l'uso del fotometro potrebbe non dico essere superfluo, ma non strettamente indispensabile. Che se si volesse rinunziare ad ottenere il risultato espresso in una cifra (nè io posso pronunziarmi sul valore di questa cifra in reazioni eseguite in serie sugli stessi individui, prova che potrà essere più proficuamente fatta ad esempio in istituti specializzati per la cura della tubercolosi) e se si volesse inoltre fare astrazione dai risultati compresi tra 15 e 30, zona in cui vengono a contatto la densità ottica dei sieri normali iperflocculanti e quella dei sieri tubercolari scarsamente flocculanti, il metodo potrebbe essere considerato una comune reazione di flocculazione e la lettura fatta come d'abitudine per le altre reazioni analoghe.

Io ho potuto infatti vedere che in tutti i sieri che al fotometro davano un valore superiore al 30 era chiaramente visibile un intorbidamento che, comparso pochi secondi dopo l'unione del siero con la soluzione di resorcina, si andava poi gradatamente accentuando sino a raggiungere in qualche diecina di minuti un grado che restava poi immutato nelle prime ore successive tanto che non era generalmente difficile distinguere, prima di accingersi alla seconda lettura al fotometro, dai sieri negativi, perfettamente chiari o appena opalescenti, quelli positivi presentanti un netto intorbidamento. Perciò mantenendo immutate tutte le altre particolarità di esecuzione la reazione potrebbe venire, a rigor di termini, eseguita senza l'uso del fotometro, unendo così ai pregi intrinseci anche quello di una eccezionale semplicità e di un costo minimo. Vantaggi questi che il metodo di Vernes ha in comune con le altre analoghe reazioni di flocculazione precedentemente proposte per la diagnosi sierologica della tubercolosi, i cui risultati si dimostrarono però in pratica scarsamente attendibili. Questo dicasi per la reazione di Daranyi, in cui al siero in esame vengono aggiunti alcool e cloruro di sodio in quantità precedentemente fissate con sieri di controllo; per quella di Mátéfy, in cui viene usata una soluzione al 1/2 ‰ di solfato di alluminio, per quella di précipitazione delle globuline nel metodo di Klausner modificato da Lange e Heuer in cui il siero viene diluito in acqua distillata, ottenendosi inoltre, con l'aggiunta di nitrato d'argento e l'esposizione alla luce la colorazione dei flocculi. Si tratta in queste, come nella reazione di Vernes, di reazioni colloidali che stanno ad indicare alterazioni fisico-chimiche dei sieri nel senso di una più facile flocculabilità per aumentata labilità. Secondo Sachs

tali alterazioni sarebbero dovute al costituirsi nell'organismo di processi autolitici che altererebbero l'equilibrio colloidale specie per quanto riguarda le albumine e i lipoidi. E più precisamente si avrebbe un aumento della globulina a spese dell'albumina totale e forse anche un aumento della colesterina in confronto della lecitina. Se queste alterazioni dell'equilibrio colloidale siano direttamente dovute ai processi autolitici che si svolgono nei focolai infettivi, o non piuttosto, come afferma Pettschaster, si facciano a causa delle variazioni del contenuto in elettroliti del siero, non è ancora possibile dire. È innegabile che non si possa trattare, nelle reazioni colloidali volte a svelare questo aumento di labilità dei sieri, di reazioni specifiche nello stretto senso atte cioè a provare la presenza o meno nell'organismo di un determinato virus.

Secondo Pfannenstiel però non sarebbe possibile stabilire una netta linea di distinzione tra queste reazioni aspecifiche di labilità e quelle che, basate sulla fissazione del complemento si affaticano a scoprire la presenza nel siero di anticorpi specifici. Tanto le une che le altre non sarebbero che espressione di modificazioni fisico-chimiche del siero dovute ad una azione di difesa dell'organismo verso la distruzione del tessuto causata dal virus, modificazioni che possono essere comuni ad altri stati morbosi e che nulla hanno di caratteristico per la tubercolosi. Anche nella lues si ha in un primo tempo una alterazione del normale equilibrio fisico chimico dei colloidi, alterazione che trova la sua espressione in alcune reazioni di labilità a cui abbiamo accennato e nella stessa reazione di Vernes alla resorcina. Ma mentre poi in un secondo tempo si viene a stabilire un nuovo equilibrio chimico e fisico-chimico che è possibile mettere in evidenza soltanto mediante le più o meno specifiche reazioni della comune sierodiagnostica della lues, nella tubercolosi l'alterazione dell'equilibrio colloidale permarrebbe in modo più duraturo o per lo meno si ripresenterebbe in tutti gli stadi caratterizzati da un'aumentata distruzione cellulare.

Non voglio qui addentrarmi nel campo dell'ancora oscuro meccanismo delle reazioni sierologiche sia della lues che della tubercolosi; ho voluto soltanto accennare di sfuggita a questi problemi per mostrare come non sia neanche teoricamente possibile una netta linea di distinzione tra le reazioni che vorrebbero essere specifiche (nel nostro caso la reazione di Besredka) e la reazione di Vernes che, pur riposando su basi puramente empiriche ci ha dato, come abbiamo visto, risultati nettamente superiori. Lungi dal volerla dichiarare perfetta avendo tra l'altro anche noi veduto come alcuni stati morbosi che nulla hanno a che fare con la tubercolosi (e a quelli già registrati dal Vernes e dagli altri autori dobbiamo per nostro conto aggiungere la lepra) ne provochino la positività, non crediamo però azzardato l'affermare che la tecnica semplicissima e i risultati sufficientemente soddisfacenti ne fanno una reazione di valore non disprezzabile.

BIBLIOGRAFIA.

BÉTHOUX. Compt. Rend. de la Soc. de Biol., 24-1924.
BLUMENTHAL. Deutsch. med. Woch., Bd. 50, 21-1924.
BOQUET A. et NÈGRE L. Compt. Rend. de la Soc. d. Biol., 24, 1924; Ann. Inst. Pasteur, 9-1923.
BROVELLI G. Riforma medica, 8-1923.
FÖRTIG H. Deutsch med. Woch., Bd. 50, 46, 1925.
FRIED B. M. Americ. Review of Tuberc., 2-1924.
GOLDENBERG L. A. Wratschebnoje Delo, 18-1922.
HEROWITZ-WLASSOWA L. Zeitschr. f. Immunitätsforsch u. exp. Ther., Bd. 42, 1-1925.
HÜBSCHMANN K. Acta dermato-venereologica, VII, 2-1926.
ICHOK G. Revue de méd., 10-11, 1922.
JAKOB L. u. MOECKEL K. Münch. med. Woch., Bd. 71, 17-1924.
KLOPSTOCK F. Dsch. med. Woch., Bd. 50, 1-1924; 15-1924.
LANGE I. u. HEUER G. Ibid., 2-1924.
MOLINARI E. Biochim. e ter. sperim., 11-1922.
MONTEMARTINI G. Riforma medica, 6-1925.
OGAWA T. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Ther., Bd. 44, 2-3-1925.
PETSCHACHER L. Wien. Klin. Woch., 48-49, 1924.
PFANNENSTIEL L. Zntbl. f. Haut. u. Geschl. Krank., XXI, 1/2.
PRUNNEL A. Compt. Rend. de la Soc. de Biol., 27-11-1928; 6-12-1925.
REITER H. u. KÖSTER H. Zeitschr. f. Immunitätsforsch u. exp. Ther., Bd. 45, 2-1925.
RITTER I. Beitr. z. Klin. d. Tub., Bd. 59, 57, 1924.
ROCHAT G. F. Nederl. tijd. v. gen., Bd. 69, 10-1925.
ROMANO N. e CROVERI P. Revista Medica Latino-Americana, 1926.
SACHS H. Dtsch. med. Woch., I, 1925, ecc.
SCHLOSSBERGER H., HARTOCH O., LUSENA M., PRIGGE R. Dtsch. med. Woch., Bd. 50, 26-1924.
SILBERSTEIN S. Ibid., 26-1924.
TRENTI E. Policlinico, Sez. medica, 1924.
UFOLTZ P. Vie Médicale, 31-8-1927.
VENTURI T. G. I. Mal. Ven., 2-1924.
VERNES A. Institut prophylactique, fasc. 4°, Paris 1926 Maloine, éd.
ID. Val de Grâce, 16 oct. 1927.

Quando il mio lavoro era già ultimato sono comparse due interessanti monografie, pure volte ad illustrare il valore delle reazioni di Besredka e di Vernes nella diagnosi della tubercolosi; i risultati ottenuti sono molto analoghi ai miei.

Per una completa conoscenza bibliografica dell'argomento riporto qui le indicazioni relative:

FURTADO e SOUZA J. J. *Étude sur les réactions sérologiques de la tuberculose.* Thèse de Lausanne. Imprimerie de la Concorde, Lausanne, 1928.
BADOUX V. E. et NARBEL M. *Étude du sérodiagnostic de la tuberculose par les méthodes de Vernes et de Besredka.* Revue méd. de la Suisse romande, I-II, 1928.

Roma, 1929 - Stab. Tip.-Lit. Armani di M. Courrier. **V. ASCOLI, dir. e resp.**

Anno XXXVI | Roma, 1° Giugno 1929 | Num. 6

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica e Patologia Medica della R. Università di Sassari.

Modificazioni indotte nell'organismo umano da minime dosi di sali dei metalli oligodinamici.

Prof. Giuseppe Sabatini, direttore inc.

(Ia Nota).

Il regno dell'infinitamente piccolo va estendendo senza posa i suoi domini nella biologia e, di riflesso, anche nella clinica.

Sono di questi ultimi tempi le dimostrazioni degli « ultravirus » e degli afanozoi; delle azioni scatenatrici di anafilassi mortali da parte di dosi di milionesimi di grammo di siero; di azioni potentissime svolte da imponderabili quantità di ormoni, senza considerare, poichè la cosa è di comune e comprensibile e sempre più estesa applicazione, la posologia in frazioni di decimilligrammo dei potenti alcaloidi puri.

Sotto l'influsso di queste conoscenze un'ondata di studi moderni prende anche a rivedere le dosi degli usuali medicamenti, e da ciò sorgono ogni tanto suggestive dimostrazioni di notevoli effetti ottenuti con dosi cospicuamente inferiori alle comuni terapeutiche: onde si vede finanche ricordare l'omeopa-

tia da chi meno si crederebbe e con inusitata frequenza e senso di considerazione, quali non eravamo davvero abituati a trovare.

Si può facilmente prevedere che l'edificio delle « dosi terapeutiche necessarie e sufficienti » così come l'indagine della medicina scientifica le ha fissate, non è davvero prossimo a crollare: ma si peccherebbe di grossolanità, a mio giudizio, se si considerassero senz'altro inutili tutte quelle indagini, che si rivolgano a ricercare le modificazioni e le reazioni dell'organismo umano di fronte a dosi minime di quegli stessi rimedi o di quelle sostanze in genere, che normalmente sogliono essere assunte dall'organismo stesso in quantità dieci o cento volte maggiori.

E' questo lato dell'indagine, che mi ha destato interesse ed attenzione da qualche tempo, e tanto più allorquando, con questo concetto, sono venuto leggendo alcune pubblicazioni di fatti clinici bene accertati, e innegabilmente di grande interesse, riguardanti il gruppo dei metalli pesanti e dei loro sali (1).

Ricorderò, per citare qualcuno di questi fatti, le osservazioni di v. Egmond circa l'azione esplicata da determinati medicamenti sopra il fascio di His e sull'insorgenza del blocco cardiaco per l'azione di metalli oligodinamici; quest'autore avrebbe dimostrato come il semplice contatto col fascio di His di un filo di rame di 2 mm. di diametro produca il blocco cardiaco. Avendo potuto escludere che si trattasse di effetti termici, di pressione, di correnti galvaniche, egli conclude per una azione chimica infinitesimale sulle cellule del fascio di His esercitata in via oligodinamica dal rame, nello stesso modo come una laminetta di questo metallo pesante immersa brevemente in acqua distillata modifica questa in senso biologico così altamente da conferirle le note proprietà battericide, mentre i più delicati mezzi di ricerca chimica non sono in grado di trovare in quest'acqua traccia alcuna del metallo o dei suoi sali.

In un campo affine ricordo le osservazioni del chimico Stock, il quale nel 1926, sulla base di alcune sue osservazioni ed esperienze ha sostenuto la possibilità nell'uomo di intossicazioni mercuriali in dipendenza delle amalgame usate per riempire le cavità dei denti affetti da carie, concludendo che « la introduzione fatta con tanta leggerezza di amalgama di piombo nella bocca rappresenta un'offesa alla salute umana ». La questione sollevata da Stock ha dato luogo a vivaci discussioni, ed è stata presa in istudio particolare da Fleischmann, incaricato di ricercare accuratamente la presenza di amalgama dentaria e subordinatamente di mettere in evidenza tracce minime di mercurio nel sangue, nelle urine, nelle feci di tutti gli ammalati che si presentavano

---

(1) Non occorre dire che, in questa nota, non mi occupo delle questioni teoriche nè dei dati sperimentali riguardanti l'oligodinamia nel senso di V. Naegeli e delle azioni oligodinamiche dei metalli e dei loro sali messe in evidenza da chimici, biologi e soprattutto batteriologi. Tutto questo vasto campo di ricerche è bene conosciuto e i fatti obbiettivi acquisiti, ed ogni giorno più numerosi (sulle azioni oligodinamiche batteriche, emolitiche, fermentative, ecc.), sono per loro stessi positivi ed indiscutibili, quantunque ancora se ne cerchi di interpretare l'intima essenza.

alla I[a] Clinica medica di Berlino; poichè si è riconosciuto, in linea teoretica, non escludibile, che anche quantità infinitesimali di mercurio (largamente inferiori ad 1/1000 di mmgr.) quali sono quelle liberabili dall'amalgama dentaria, possano avere influenza sull'organismo umano.

Lüddicke ha pubblicato (1928) alcuni dei risultati del gruppo di ricerche da lui eseguite a tale proposito, negli infermi studiati a Berlino sotto questo riguardo (nelle cosidette *Quecksilbersprechstunde*): egli avrebbe visto che esisteva linfocitosi nella quasi totalità dei casi in cui risultò poi presenza infinitesimale di mercurio; egli ha poi controllato in vari modi questa linfocitosi da tracce di mercurio, che per le dosi normali terapeutiche del mercurio era già nota (Hasselmann, Brunauer, Bergel).

Torneremo su questo dato parlando delle nostre esperienze.

In correlazione con le idee di Stock merita di esser ricordato, a proposito delle azioni sull'uomo da parte di queste imponderabili quantità di mercurio, quanto ha osservato Seifert (secondo Lüddicke). Questo Autore esaminando parecchie centinaia di sifilitici appartenenti a tutti gli strati sociali, ha notato che circa l'80 % di essi non erano portatori di amalgame dentarie, mentre nei pazienti con molti denti piombati la lue era notevolmente meno frequente che negli altri; ed egli ritiene che le piccolissime dosi di mercurio assorbite dall'organismo di questi soggetti, mentre non nuocciono, possono determinare modificazioni tali, da agire in linea profilattica. Queste vedute troverebbero una spiegazione ammettendo l'idea di Schade, il quale, a proposito della relativamente minima concentrazione, in cui si trova il mercurio nell'organismo, date le moderne somministrazioni terapeutiche a piccole dosi, ritiene che l'unica forma di reazione chimica o fisico-chimica, colla quale queste sostanze estranee al corpo umano possono esplicare la loro attività nella diluizione in cui vengono a trovarsi, è la catalisi, sia ammettendo che la sostanza stessa agisca come catalizzatore, sia che essa determini l'attivazione di un catalizzatore o di un fermento già esistente.

Queste osservazioni sui metalli pesanti che sono venuto riferendo, ed altre più o meno analoghe, non possono non interessare (1).

Ed è appunto perciò che io ho voluto stabilire una serie di ricerche dirette ad analizzare, un po' più davvicino, le modificazioni con le quali l'organismo umano risponde a dosi minime di sali metallici, cominciando col considerare quelli, fra i metalli pesanti più usati in terapia, ai quali si riconosce l'azione così detta oligodinamica.

In questa prima nota riferisco alcuni dei risultati ottenuti, che possono considerarsi almeno di orientamento.

---

(1) A. BIER ha pubblicato di aver ottenuto dei vantaggi nella terapia dell'eresipela lasciando sciogliere in bocca delle tavolette di solfo colloidale dosate ad 1/10 di mmgr. Nonostante la rinomanza di questo autore si possono sollevare dei dubbi su quanto egli riferisce, conoscendo come l'eresipela abbia decorsi variabilissimi e guarigioni spontanee. Ma quello, che per noi appare notevole, è che il BIER iniettando nelle vene 1/1000 di mmgr. di solfo colloidale ha ottenuto malessere e sudori; e con un milligrammo violento brivido, sudori e caduta della temperatura.

Le ricerche di questo gruppo riguardano il rame, lo zinco ed il mercurio.

Per l'uniformità comparativa dei risultati ho scelto lo stesso sale di ciascun metallo, e per cercare di ovviare qualsiasi obbiezione riferibile all'anione, ho adottato per ogni sale il cloruro (o bicloruro). Le soluzioni sono state fatte in acqua distillata purissima: l'introduzione nell'uomo è stata sempre eseguita per via intravenosa.

Nella parte esecutiva di queste ricerche ha collaborato con grande precisione e scrupolosità il laureando Marco Pazzi Demurtas.

Ecco la *tecnica* seguìta:

Gli individui da assoggettare alle ricerche, non sottoposti ad alcun trattamento terapeutico, venivano tenuti a dieta costante per un periodo di almeno tre giorni.

Quindi al mattino, a digiuno, si prelevavano i campioni di sangue per le ricerche in bianco: si eseguiva poscia una iniezione endovenosa del determinato sale metallico disciolto in acqua distillata, e si riprendevano campioni di sangue, per ripetere le stesse ricerche fatte prima, dopo 1 ora, dopo 8 ore, dopo 24 ore.

In questo gruppo di indagini i *sali adoperati* furono:

1ª serie. Cloruro di rame: un milligrammo disciolto in 2 cc. di acqua distillata.

2ª serie. Cloruro di zinco: un milligrammo disciolto con 2 cc. di acqua distillata.

3ª serie. Bicloruro di mercurio: un milligrammo disciolto in 2 cc. di acqua distillata.

3ª serie bis. Bicloruro di mercurio: mezzo milligrammo disciolto in 2 cc. di acqua distillata.

4ª serie. Ricerche di controllo eseguite iniettando 2 cc. di acqua distillata.

Come indici delle modificazioni apportate furono scelti:

1) Numero dei globuli rossi;

2) Numero dei globuli bianchi;

3) Formula leucocitaria;

4) Glicemia.

Ed ora ecco i risultati ottenuti:

I. — *Comportamento del numero dei globuli rossi e dei globuli bianchi, prima e dopo le iniezioni di minime dosi di sali metallici* (ogni cifra è la risultante media di numerosi conteggi, in modo da ridurre pressochè a zero le cause di errore).

Ho dovuto riportare le cifre per esteso, poichè non avevo altro modo per dimostrare a colpo d'occhio i risultati ottenuti.

Orbene l'indice numerico degli elementi figurati del sangue ha dimostrato che queste minime dosi di sali metallici determinano una spiccata modificazione del numero circolante di questi elementi, portando ad un aumento che

già per la scrupolosità dei conteggi dobbiamo ritenere a priori come indipendente da cause di errore; ma come controprova sta il fatto che quest'aumento

1) *Iniez. di 1 milligrammo di Cloruro di rame.*

	Prima della iniezione	Dopo 1 h	Dopo 8 h	Dopo 24 h
Globuli rossi 1° caso	4.731.500	5.500.000	5.175.000	4.480.000
2° »	2.860.000	3.450.000	3.175.000	2.960.000
3° »	4.250.000	4.875.000	4.450.000	4.425.000
4° »	5.300.000	5.625.000	5.450.000	5.350.000
5° »	3.750.000	4.075.000	3.935.000	3.825.000
Globuli bianchi 1° caso	10.640	11.800	11.350	10.800
2° »	4.400	4.950	4.780	4.600
3° »	7.300	8.450	7.900	7.450
4° »	9.400	9.650	9.450	9.500
5° »	7.240	8.000	7.610	7.300

2) *Iniezione di 1 milligrammo di Cloruro di zinco.*

	Prima della iniezione	Dopo 1 h	Dopo 8 h	Dopo 24 h
Globuli rossi 1° caso	3.750.000	3.825.000	3.800.000	3.780.000
2° »	3.450.000	3.525.000	3.475.000	3.425.000
3° »	2 840.000	2.950.000	2.850.000	2.750.000
4° »	3.250.000	3 285.000	3.240.000	3.260.000
5° »	4.325.000	4.350.000	4.340 000	4.315.000
Globuli bianchi 1° caso	7.400	7.560	7.450	7.377
2° »	6.800	7.052	6.750	6 840
3° »	4.850	4.980	4 950	4.800
4° »	6.840	7.000	6.780	6.900
5° »	7.800	7.960	7.840	7.600

3) *Iniezione di 1 e di 1/2 milligrammo di bicloruro di mercurio* [1].

	con 1 mmgr. di $HgCl^2$				con 1/2 mmgr. di $HgCl^2$			
	Prima della iniezione	Dopo 1 h	Dopo 8 h	Dopo 24 h	Prima della iniezione	Dopo 1 h	Dopo 8 h	Dopo 24 h
Globuli rossi								
1° caso	5.229.000	5.862.500	5.131.000	5.400.000	4.350.000	4.500.000	4.250.000	4.300.000
2° »	3.606.000	4.731.000	4.154.000	3.850.000	4.250.000	4.315.000	4.275.000	4.260.000
3° »	4.950.000	5.380.000	6.154.000	5.000.000	4.300.000	4.500.000	4.425.000	4.325.000
4° »	4.666.500	5.500.000	4.500.000	4.650.000	3.726.050	3.790.000	3.730.000	3.715.000
5° »	4.625.000	5.335.000	4.820.000	4.860.000	4.250.000	4.520.000	4.425.000	4.350.000
6° »	4.367.000	4.671.000	4.365.000	4.275.000				
7° »	3.900.000	4.250.000	3.785.000	3.781.000				
8° »	2.125.000	2.280.000	2.180.000	2.106.000				
9° »	2.306.000	2.362.000	2.106.000	2.400.000				
10° »	1.275.000	1.325.000	1.280.000	1.600.000				
Globuli bianchi								
1° caso	7.332	7.480	8.500	6.850	7.000	9.300	7.600	6.540
2° »	6.200	7.400	7.500	6.450	7.400	8.200	7.650	7.450
3° »	7.000	11.000	9.000	8.500	7.500	9.000	8.100	7.600
4° »	6.600	8.400	8.000	7.400	6.800	7.600	6.750	6.850
5° »	10.100	13.340	11.240	12.000	9.800	10.200	10.400	10.150
6° »	6.800	7.200	6.620	7.100				
7° »	5.900	6.640	7.600	6.240				
8° »	3.600	3.748	3.800	3.150				
9° »	7.200	7.000	7.600	6.500				
10° »	2.100	2.450	2.325	2.200				

4) *Iniezione di H^2O distillata* (2 cc.).

		Prima della iniezione	Dopo 1 h	Dopo 8 h	Dopo 24 h
Globuli rossi	1° caso	4.125.000	4.152.000	4.100.000	4.150.000
	2° »	4.820.000	4.805.000	4.768.500	4.810.000
Globuli bianchi	1° caso	9.500	9.380	9.426	9.460
	2° »	7.600	7.240	7.560	7.460

(1) Per comodità se ne è fatta un'unica tabella; ma i casi delle due serie (di 1 e di ½ mmgr.) non sono i medesimi.

è stato costante per tutti i casi e per tutti i sali usati, e questa costanza è un'altra ragione per ritenere il fenomeno come reale, infine l'aumento è stato a volte così cospicuo (oltre 1 milione per gli eritrociti e 4000 per i leucociti) da non poter davvero essere ritenuto come effetto di cause di errore.

Precisando noi vediamo:

a) per l'indice eritrocitometrico: l'aumento numerico massimo degli eritrociti si constata dopo un'ora dall'iniezione endovenosa, decresce più o meno alla 8ª ora e torna sensibilmente al livello primitivo alla 24ª ora. Il massimo sbalzo lo dà 1 mmgr. di bicloruro di mercurio (fino a 500.000 e 1 milione): molto minore si ottiene con 1/2 mmgr. dello stesso sale: segue il cloruro di rame, con scarti di 250-500.000; viene ultimo il cloruro di zinco con aumenti da 50 a 100 mila.

b) per l'indice leucocitario: comportamento analogo, circa le curve orarie, a quello constatato per gli eritrociti: anche gli eritrociti furono più sensibili ai sali di mercurio, quindi a quelli di rame ed infine a quelli di zinco. Qui va notato che l'azione del rame è generalmente ammessa come particolarmente intensa sui leucociti.

Unica eccezione è il caso n. 9, che dimostra una lieve diminuzione di leucociti dopo la 1ª ora, con aumento successivo.

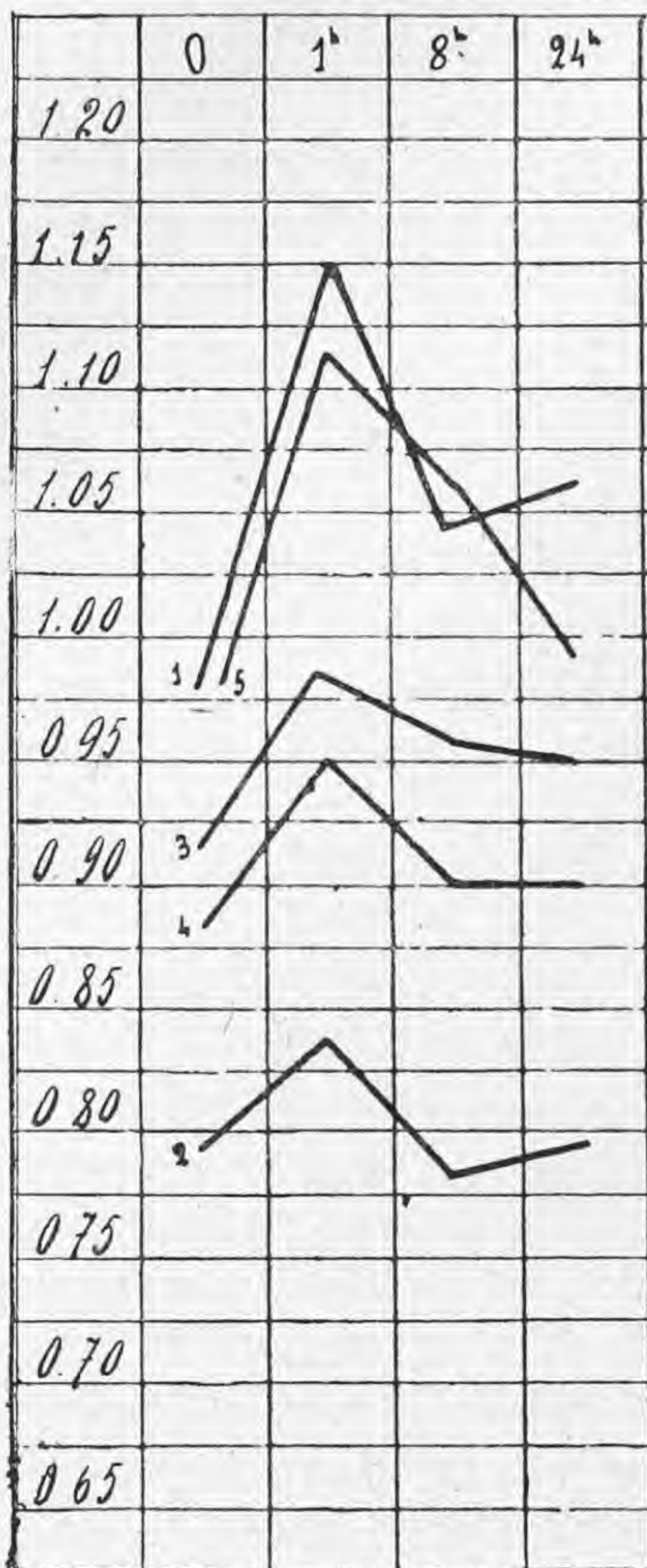
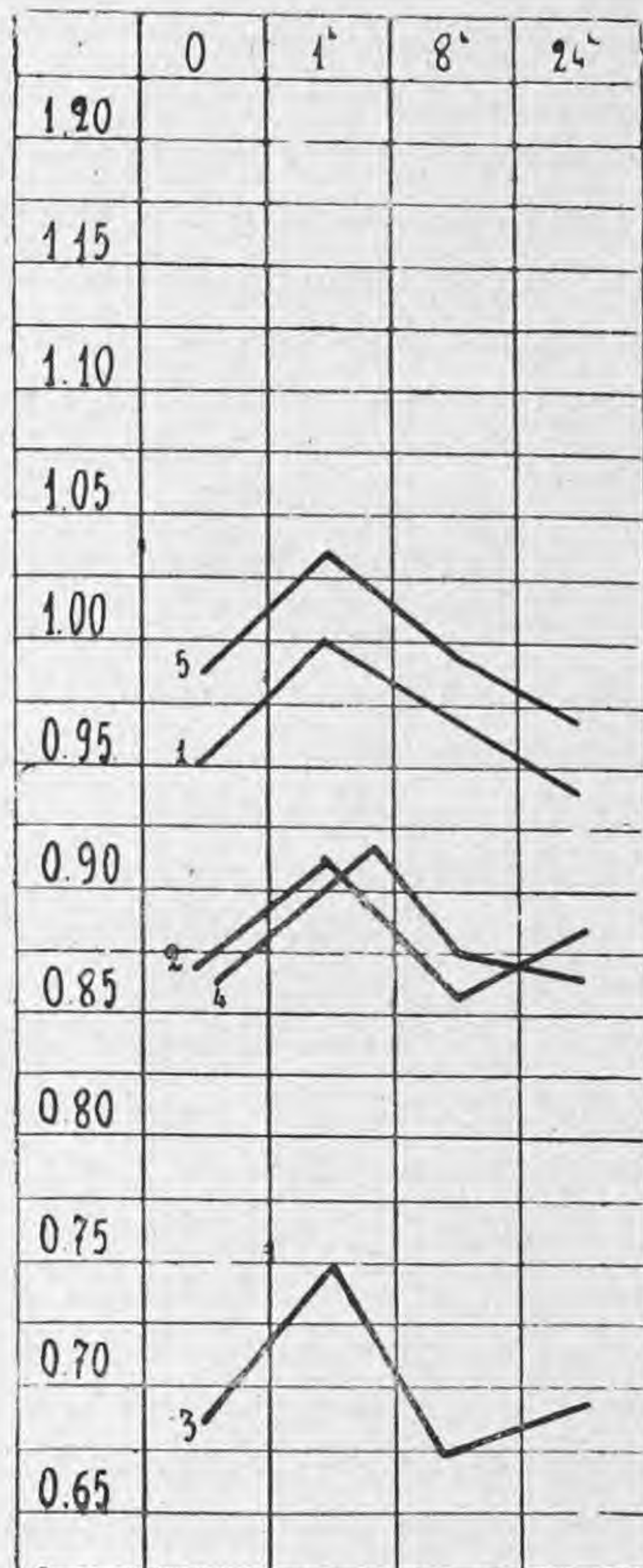
II. — *Comportamento della formula leucocitaria.*

Non riporto, per questo indice, le cifre di variazione dei singoli casi e verso le singole specie di sali anzitutto per economia di spazio e poi perchè le cifre ottenute non sono conclusive. Io credo che questo indice vada ripreso in istudio su un più selezionato numero di casi. Mentre infatti per gli indici emocitometrico e, come vedremo, glicemico, l'aver scelto soggetti in istato di apparente salute o di varia infermità (non febbrili) e l'aver ottenuto risultati concordi e costanti rappresenta una valorizzazione delle constatazioni fatte, per la formula leucocitaria occorre mettersi in condizioni differenti.

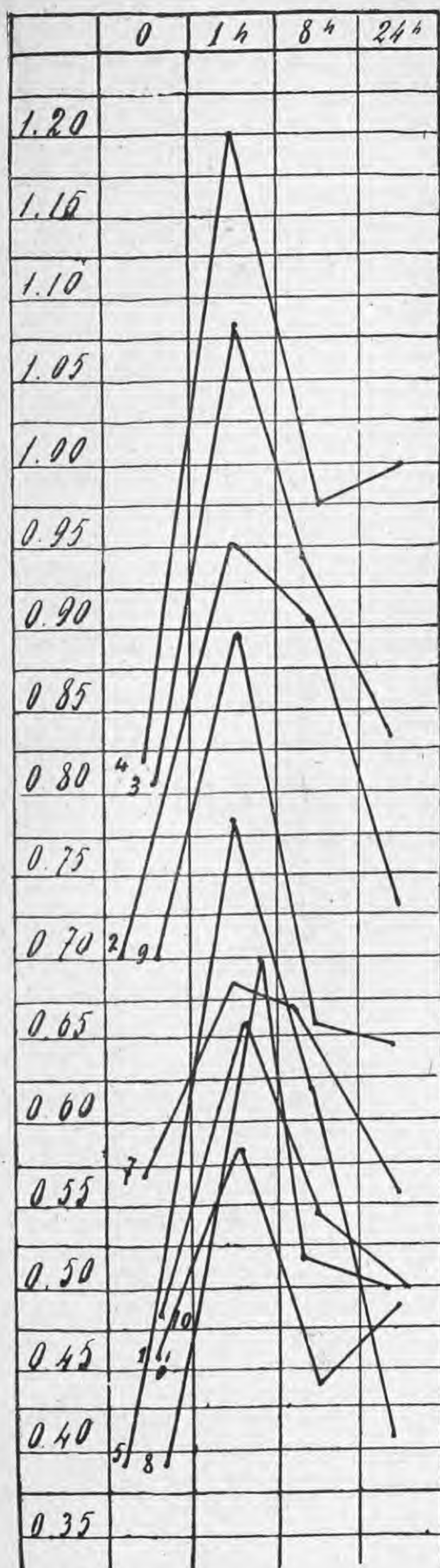
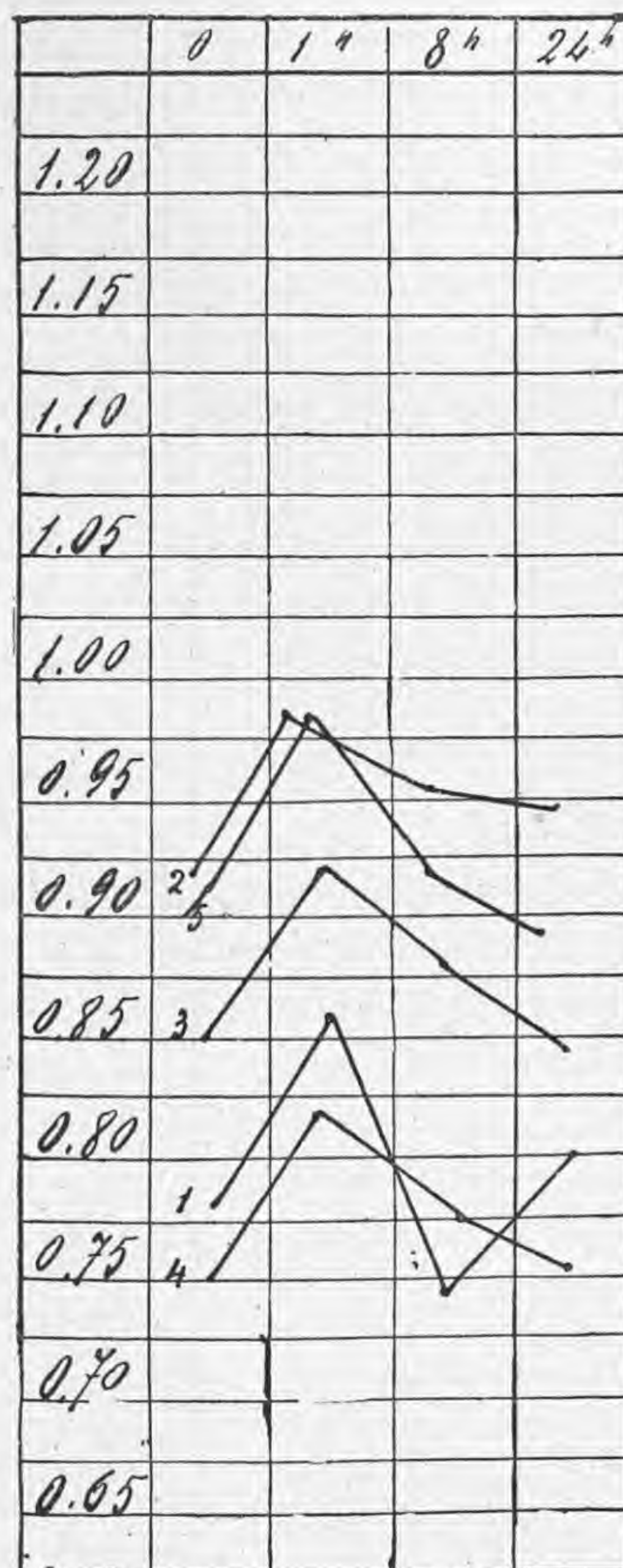
Ad ogni modo, a solo titolo informativo, dirò che l'intensità di azione nel modificare la formula leucocitaria si è manifestata non dopo la prima ora, ma bensì più tardi (8ª ora con massimo alla 24ª ora). Tanto per i 15 casi studiati col cloruro di rame quanto per gli altri 5 saggiati col cloruro di zinco si ebbe dopo l'iniezione, in 4 casi diminuzione dei neutrofili ed aumento dei linfociti e in 1 caso l'inverso. In quanto al mercurio, con 1 mmgr. si ebbe 5 volte aumento dei neutrofili e 5 volte aumento dei linfociti, ciò in contrasto colle ricerche di altri Autori (v. sopra) i quali ammettono come costante la linfocitosi da mercurio.

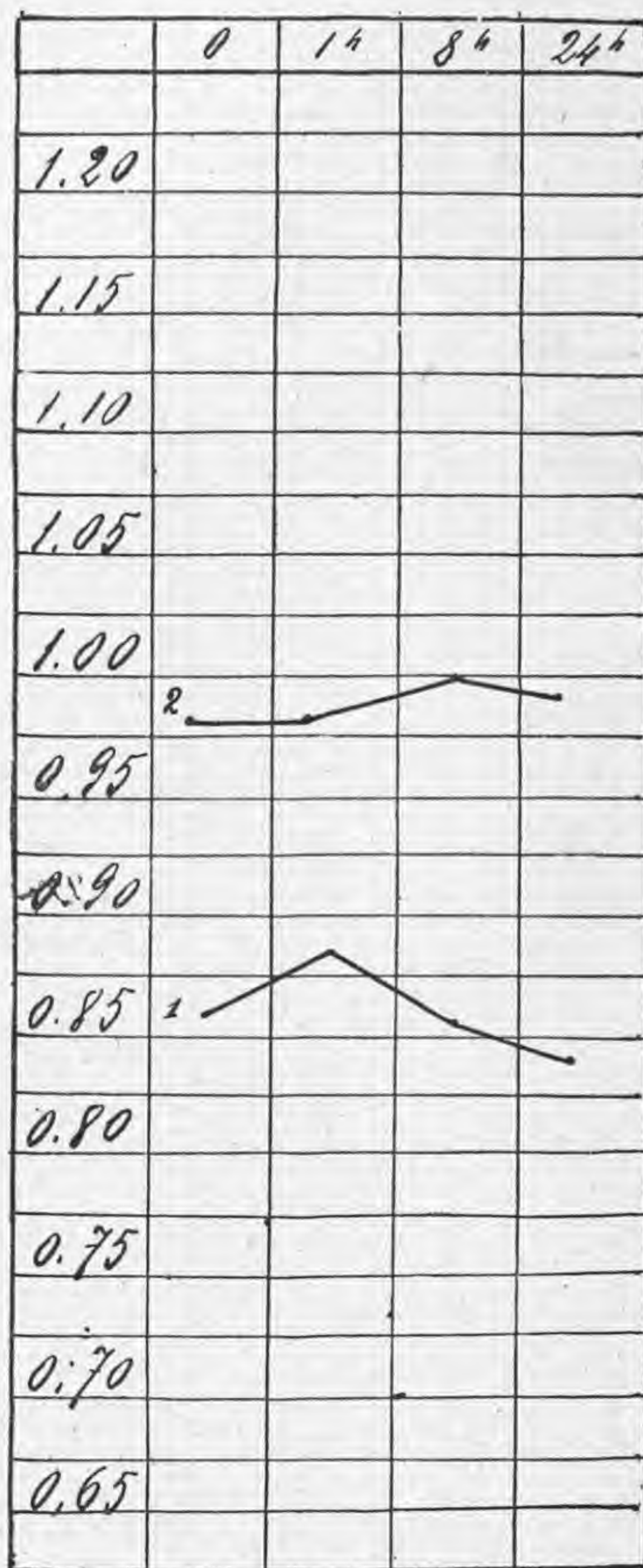
III. — *Comportamento del tasso glicemico.*

Ancora più chiaro ed importante degli altri si è dimostrato questo indice. Alla iniezione della corrispondente piccolissima dose di sale è seguito,

in tutti i casi, senza eccezioni, un aumento del tasso glicemico, nella prima ora. Le grafiche, che sono qui riprodotte, riescono tanto dimostrative, da non richiedere una troppo lunga esposizione dei fatti.

1° Comportamento della glicemia con l'iniez. di 1 milligr. di Cloruro di rame.

2° Comportamento della glicemia con l'iniez. di 1 milligr. di Cloruro di zinco.

Anche l'aumento del tasso glicemico è stato meno intenso per il cloruro di zinco, più forte per il cloruro di rame e massimo per il bicloruro di mercurio (1 mmgr.); in molti dei casi, alla introduzione di questo ultimo sale, ha seguìto, entro l'ora successiva, uno sbalzo della glicemia fino al doppio del valore iniziale.

Il modo di discesa delle curve si è verificato, indifferentemente per i vari sali metallici, in due maniere: in un certo numero di casi (circa la metà) all'8ª ora si trovava un valore glicemico ancora più alto dell'iniziale; allora la curva soleva continuare a discendere, per riprendere, alla 24ª ora, un valore che, considerati i minimi limiti di errore, si può dichiarare *perfettamente eguale all'iniziale;* in altri casi, all'8ª ora il tasso glicemico era tornato già

3° Comportamento della glicemia con l'iniez. di 1 milligr. di Bicloruro di mercurio.

4° Comportamento della glicemia con l'iniez. di 1/2 milligr. di Bicloruro di mercurio.

allo stesso livello del valore iniziale, od anche un poco più basso; ed allora si vedeva alla 24ª ora che la curva era risalita al valore iniziale o un poco più sopra. Soltanto in qualche raro caso, dopo 24 ore si manteneva il tasso glicemico un poco più elevato di quello iniziale.

5° Comportamento della glicemia con l'iniez. di acqua distillata.

Ma, come si comprende, queste forme di discesa hanno poco valore, di fronte al fenomeno in sè stesso. Sta di fatto che con 1 millig. di cloruro di rame, cloruro di zinco o bicloruro di mercurio, *si ottiene costantemente dopo un'ora un aumento cospicuo della glicemia, che a volte giunge a valori doppi,* e che alla 24ª ora questa perturbazione glicemica è cessata, ed i valori sono tornati esattamente al livello di prima.

Siffatto comportamento della glicemia è una dimostrazione obbiettiva, ancora più chiara delle altre, delle intense modificazioni, che quantità minime

di sali metallici possono produrre nell'organismo umano: modificazioni — e questo ci sembra anche di notevole interesse — che si svolgono sempre nello stesso senso e, sembra, indipendentemente dalla eventuale esistenza, almeno per quanto finora abbiamo osservato, di molte lievi alterazioni morbose dell'organismo (1).

Ho così esposto, in breve, i primi risultati di queste ricerche che, nel caso nostro, riguardano i sali metallici, ma che possono essere estese a innumeri altre sostanze.

Quello che per nostro conto possiamo concludere è che:

1) minime dosi, variabili da 1 a 1/2 milligrammo, di sali (cloruri) di metalli pesanti, ai quali viene riconosciuta azione oligodinamica, introdotte in circolo, nell'uomo (2), producono costantemente modificazioni organiche obbiettive ed apprezzabili;

2) le modificazioni osservate finora consistono in un aumento, sempre dimostrabile, ed a volte assai cospicuo, del numero dei globuli rossi e dei globuli bianchi, ed in una elevazione (fino al doppio) del tasso glicemico;

3) queste modificazioni sono transitorie e di regola tutte le primitive condizioni si sono ripristinate alla 24ª ora;

4) il modo di reagire dell'organismo, almeno per le osservazioni finora fatte, non è legato alla eventuale presenza di speciali stati morbosi.

Le indagini verranno continuate, estendendo il saggio ad altri sali e ad altre dosi, prendendo in considerazione altre modificazioni organiche, fra cui in prima linea la pressione arteriosa, e studiando sistematicamente, dopo gli accertamenti generici, i modi di reagire dei singoli individui sani e delle singole forme morbose.

LETTERATURA. — **Naegeli V.**: Ueber oligodinamische Erscheinungen in lebenden Zellen, *Neue Denkschr. d. allg. schweiz. Gesell. f. die Naturwissenschaft*, Bd. XXXIII, Abt. 1, 1893. — **Van Egmond A. A. J.**: Ueber die Wirkung einiger Arzn. bei partiellem Herzblock nebst Versuchen über Entstehen von Herzblock durch oligod. Metallwirk, *Pflüger's Arch.*, 180, 1920. — **Schade**: Die physik. Chemie in der inn. Medizin, *Berlin*, 1920. — **Bergel**: Die Lymphocytose, *Berlin* — **Brünauer**; Der derzeit. Stand d. Ansch. ü. die Wirk. des Quecksilbers bei der Syph., *Zentralblatt f. Haut- u. Geschlechtsskrankh.*, 9, 1924. — **Hasselmann**: Blutbild bei Blausäure u. Zyklon-B-Vergiftung, *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.*, 108, 1926. — **Seifert**: Zur Streitfrage u. Quecksilberabgabe aus Amalgamafüllungen, *Z.-R.*, 30, 1926. — **Stock**: Die Gefarlichkeit des Quecksilberdampfes, *Zeitschr. f. angew. Chemie*, 15, 1926. — **Lüddicke K.**: Einwirk. minimaler Quecksilberdosen auf das Differentialblutbild, *Klinische Woch.*, 9, 1928. — **Bier A.**: Erzeugung v. Immunität und Heilung schwerer Infektionen durch Glüheisen und durch Arzneimittel, *Medizin. Klinik*, 8, 1928.

---

(1) E' chiaro che, continuando ed estendendo le ricerche, potranno trovarsi modi di reagire differenti per determinate condizioni organiche: e ciò potrà avere eventualmente anche un valore clinico discriminativo o diagnostico.

(2) Si tenga presente che questi sali si combinano elettivamente coll'albumina, dando luogo ai corrispondenti albuminati.

II.

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE MEDICA DI ROMA
Direttore: Prof. A. ZERI

Considerazioni e ricerche sull'equilibrio acido-base nel sangue.

Dott. GIUSEPPE BARBÉRA, interno
ed assistente negli Ospedali Riuniti di Roma.

Lo stato normale di un organismo vivente non è che la risultante di un complesso di equilibri chimici, biologici e fisiologici tra loro armonicamente coordinati.

Di questi equilibri uno fra i più importanti è senza dubbio l'acido-base, il più costante equilibrio biochimico dell'organismo, il cui meccanismo, chiarito per la massima parte per opera dei biologi americani è ancora oggi oggetto di discussioni e di ricerche.

Iniziatosi lo studio con Stadelmann che dall'osservazione del coma diabetico traeva la teoria dell'acidosi, si pensò che questa fosse sempre e soltanto in relazione alla ritenzione in circolo di corpi acetonici.

Ma i successivi studi di Henderson, Whitney, Whipple, Van Slyke, Dautrebande, dimostravano che la rottura dell'equilibrio acido-base non avviene soltanto nel diabete ma si verifica talora nelle più diverse condizioni: nefrite, gravidanza, infezioni, anemie gravi, stato di choch, agonia; nelle tubercolosi polmonari gravi, polmoniti, anestesie generali, ecc.

Occorre per prima cosa precisare bene che cosa s'intenda per rottura dell'equilibrio acido-base.

Il sangue come tutti i succhi organici possiede una reazione *attuale* che è l'espressione della sua concentrazione ionica, cioè del grado di dissociazione in ioni H, e una reazione da *titolazione,* che rappresenta la capacità che hanno i liquidi organici di legare grandi quantità di acidi prima di divenire acidi essi stessi.

Tra le due acidità, l'attuale e la reale o da titolazione non esistono necessariamente rapporti semplici, perchè questi variano col variare del grado di dissociabilità dei composti con cui vengono a contatto.

La reazione del sangue, misurata col metodo della concentrazione ionica, ha dimostrato la costanza dei valori di p H che si mantengono al di sopra di quelli della neutralità nel senso dell'alcalinità. Questa costanza di valore di p H è suprema legge biologica per la conservazione della vita dell'organismo. Le più ampie ricerche in proposito hanno dimostrato che anche in acidosi di una certa gravità il p H si mantiene presso che costante e che con una caduta di questo coincide l'annientamento di tutte le funzioni organiche e quindi la morte.

I tessuti, il sangue, gli umori dell'organismo ricevono tuttavia continuamente prodotti acidi e basici. Basta pensare agli acidi provenienti dalla scomposizione degli alimenti grassi e albuminoidei, alle basi introdotte con l'alimentazione vegetariana, agli acidi provenienti dal metabolismo cellulare e delle secrezioni digestive, per chiedersi come il pH possa mantenersi costante e quali siano i fattori indispensabili a tale mantenimento.

Per realizzare questo equilibrio l'organismo mette in giuoco quasi tutti i suoi principali organi, si serve dei suoi emuntori e di particolari sostanze che vanno sotto il nome di « sistemi tamponi » del sangue. Questi sistemi non sono in realtà che tutta una serie di sostanze capaci di unirsi agli acidi e alle basi resistendo alle modificazioni di reazione del mezzo e permettendo così di rendere stabile la reazione.

Perchè una sostanza chimica abbia le capacità di « tampone » deve rispondere ai seguenti requisiti: esser costituita da un sale di un acido debole e di una base forte o da un sale di una base debole e di un acido forte in presenza della base. Così per esempio acido acetico e acetato di soda; acido carbonico e bicarbonato di soda; proteine e proteinati alcalini; emoglobina e emoglobinati; fosfati monobasici e fosfati bibasici; ammoniaca e cloridrato d'ammoniaca.

Alcune soluzioni possono poi esplicare il loro potere tampone per un'azione di massa, ossia in rapporto alla loro concentrazione molecolare. Infatti una molecola d'acido più forte neutralizza una molecola di sale alcalino dando origine a una molecola d'acido debole. È facile comprendere come quanto maggiore è la concentrazione molecolare totale del tampone, tanto minore sarà lo spostamento del reciproco rapporto molecolare del suo acido e del suo sale e quindi tanto minore sarà pure la variazione della cH nella soluzione.

Di tutti i sistemi il più importante è senza dubbio quello rappresentato dall'acido carbonico e bicarbonato di soda $\frac{CO_3\,H_2}{CO_3\,BH}$ (per B s'intende l'atomo d'idrogeno sostituito da un metallo (K o Na).

Molto si è discusso sul modo in cui l'acido carbonico trovasi combinato nel sale. Ma allo stato attuale delle ricerche è da credersi che il $CO_3\,H_2$ combinato sia nel sangue interamente legato agli alcali sotto forma di bicarbonato alcalino.

Come hanno dimostrato Van Slyke e Cullen l'acido carbonico libero degli umori è istantaneamente combinato alle basi fisse (sodio e potassio) per for-

mare bicarbonati, chiamati in caso di necessità a neutralizzare gli acidi in eccesso. Gli altri tamponi non hanno altra funzione che quella di mantenere intatta la « riserva alcalina » che deve sempre esistere in eccesso nel sangue normale.

Il bicarbonato dunque è la riserva alcalina immediatamente utilizzabile, l'alkali use, l'avaitable alkali, degli anglosassoni o l'alcali in servizio attivo secondo la designazione di Weissmann Netter.

Come è stato ricercato e controllato da Haggord e Henderson esiste un rapporto costante nella frazione $\frac{CO_3H_2}{CO_3BH}$ cioè $\frac{CO_3H_2}{CO_3BH} = K$ in cui K rappresenta una costante di dissociazione. Hasselbach ha modificato la formula di Henderson introducendovi il pH per mezzo di calcoli che credo inutile trascrivere e la cui formula definitiva è rappresentata da

$$pH = pK + \log. \frac{(CO_3BH)}{(CO_3H_2)}$$

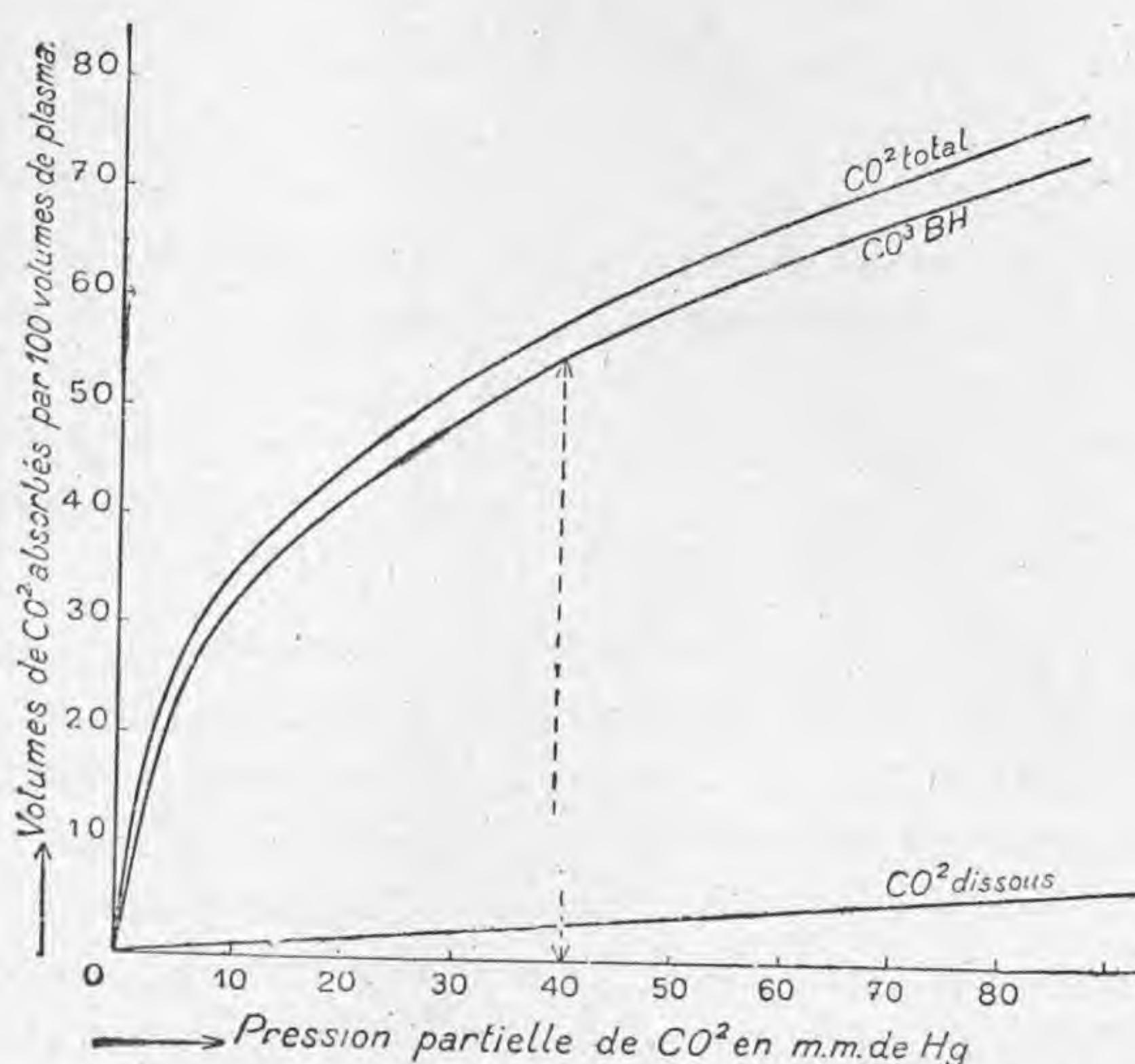
La formula di Henderson-Hasselbach dimostra il rapporto tra il pH del plasma e i valori rispettivi dei bicarbonati e dell'acido carbonico. Il valore del rapporto $\frac{CO_3BH}{CO_3H_2}$ rapporto eminentemente costante non può variare senza portare immediatamente a un aumento o a una diminuzione del pH.

Sono state fatte diligenti misurazioni del potere tamponante dei singoli elementi componenti del sangue coi risultati seguenti espressi in cifre percentuali a pH = 7,35

Tamponi	Nel sangue ossigenato	Nel sangue ridotto
Hb. ridotta	—	73,3 %
Ossiemoglob.	76,0 %	—
Bicarbonato	6,9 %	9,0 %
Altri tamponi	17,1 %	17,7 %
Fosfati	1-3	1-3

Da quanto è sopra espresso risulta come il potere tamponante del bicarbonato sia quantitativamente scarso rispetto a quello di tutti gli altri tamponi. Tuttavia la sua importanza nella difesa dell'organismo da un eccesso di acidi è enormemente grande in quanto il bicarbonato è capace di sostituire ad un acido più forte un acido che non solo è più debole cioè meno dissociato, ma che può essere addirittura espulso dall'organismo attraverso l'apparato respiratorio.

Il potere di fissazione del CO_2 del sangue sotto forma di bicarbonato è stato espresso graficamente da Christianssen, Douglas e Holdane con la curva

qui appresso riprodotta, dalla quale è rilevabile secondo il significato datogli dai suoi autori la capacità del sangue in acido carbonico per una data pressione.

Veniamo ora a parlare degli altri sistemi e primo fra tutti dell'emoglobina e dei suoi sali, principale fattore di conservazione della riserva alcalina.

L'importanza dell'Hb deriva dalla sua peculiare proprietà di potere assumere ossigeno o CO_2 a seconda dei casi.

L'emoglobina si trova nei globuli rossi allo stato di sale acido con acidità variabile a seconda che si tratti di ossi-emoglobina o di emoglobina ridotta.

Le variazioni dell'equilibrio acido base nel senso acido produrranno per prima cosa un aumento del CO_2. Quando questo aumento persisterà sotto la spinta del CO_2 l'ossiemoglobina si trasforma in emoglobina ridotta che come sappiamo ha una concentrazione acida minore. L'inverso si produrrà a livello degli alveoli polmonari ove la scarsa quantità di CO_2, e quindi la deficienza in ioni idrogeno sarà compensata dalla trasformazione dell'emoglobina ridotta in ossiemoglobina.

Ma le emazie hanno ancora un'altra importante particolarità. Zuntz riuscì a dimostrare che elevando la pressione di CO_2 in presenza di emazie aumenta il tenore dei bicarbonati.

Nasse, continuando tali ricerche dimostrò che nelle stesse condizioni si abbassa proporzionatamente la quantità di Cl. del siero forse perchè gli ioni cloro provenienti dalla ionizzazione dei cloruri, passan dal plasma nei globuli rossi, mentre che i corrispondenti cationi Na restano nel plasma contribuendo all'aumento dei bicarbonati. In base a queste osservazioni pensarono che l'emazia fosse come rivestita da una membrana impermeabile ai cationi K, Na, Mg, Ca e alle albumine e permeabile agli ioni H, OH, O, CO_3, H. L'equilibrio osmotico di questo sistema è regolato da una legge, la legge di Donnail

per cui: *a*) in una soluzione la somma degli anioni deve essere sempre eguale alla somma dei cationi; *b*) la concentrazione rispettiva degli anioni diffusibili sono in uno stesso rapporto:

$$\frac{(Cl^1)}{(Cl_2)} = \frac{(CO_3\,H_1)}{(CO_3\,H_2)}$$

c) Le concentrazioni rispettive dei cationi diffusibili sono in un rapporto inverso a quello in cui trovansi gli anioni.

$$\frac{(H_2)}{(H_1)} = \frac{(CO_3\,H_1)}{(CO_3\,H_2)} = \frac{(ClL_1)}{(ClL_2)}$$

Per questa legge ogni qual volta nelle emazie o nel plasma aumenta la concentrazione del $CO_3\,H_2$ si liberano dai proteinati i cationi K, Na, Ca. Le proteine rimaste libere fissano invece joni H e divengono così proteine acide. Ora essendo le proteine delle emazie 22 volte per cento superiori a quelle del plasma si comprende come anche l'acidità divenga superiore. In queste condizioni per evitare una rottura dell'equilibrio, per le proprietà osmotiche della parete delle emazie si avrà una provvidenziale migrazione di joni ClL dal plasma alle emazie e di $CO_3\,H$ in senso contrario.

Credo opportuno per completare le notizie sull'argomento ricordare come ultimamente Ambard-Schmid abbiano voluto aggiungere per il mantenimento di un pH costante un nuovo fattore rappresentato dai sali neutri e sopratutto dal cloruro di sodio.

Ambard ha cominciato con il mettere in evidenza la presenza di cloro non solo nei globuli rossi ma in tutti gli altri tessuti e specialmente nel tessuto nervoso. Senza addentrarci nell'argomento che ognuno potrà trovare per esteso nella memoria di Ambard Schmid, ricorderò come base della teoria sia il passaggio del cloro dai globuli rossi nel plasma con conseguente decomposizione dei bicarbonati e liberazione di CO_2.

Inoltre secondo Ambard i centri nervosi si caricano progressivamente di HCl che per una sua azione sul centro respiratorio provoca iperpnea e di conseguenza una diminuzione della tensione del CO_2 alveolare e quindi del CO_2 del sangue.

Ma se ciò può esser vero in determinate circostanze e condizioni non può tuttavia essere accettato come la sola causa efficente dell'iperpnea.

Sappiamo infatti come tale meccanismo compensatorio si stabilisca prontamente a ogni aumento del CO_2 sanguigno per un'azione del CO_2 stesso sul centro respiratorio.

Possiamo concludere che gli studi di Ambard-Schmid, lungi dal sostituire le vecchie teorie sull'equilibrio acido base possono efficacemente contribuire e cooperare a una completa risoluzione di tutti i problemi.

Dopo di ciò è utile passare brevemente in rassegna il compito dei singoli organi nel mantenimento della costanza di reazione.

Tessuti. — La reazione dei tessuti di regola varia col variare della reazione del sangue. Può aversi soltanto un'apparente disarmonia in condizioni speciali, quali quelle create dalla stasi sanguigna o in altre speciali quali per esempio vengono a crearsi nel muscolo che lavora, per la formazione di acido lattico.

I tessuti danno poi continuamente origine a CO_2 sia come prodotto di ossidazioni organiche, sia perchè gli acidi originatisi dall'intimo ricambio cellulare mobilizzano il bicarbonato liberando acido carbonico. Ma per gli acidi del ricambio organico, come per quelli che eventualmente si trovassero a circolare in eccesso nel torrente circolatorio il tessuto ha più delicate e importanti difese.

Le fibre collagene che nel tessuto collettivo stanno interposte tra il sangue e le cellule rappresentano come anche gli istologi hanno provato, le barriere dotate di un forte potere acidofilo e capaci di assorbire sia dai tessuti che dal sangue gli acidi in eccesso per poi restituirli lentamente quando le condizioni di equilibrio lo permettano.

Fegato. — Gli studi sull'azione del fegato in difesa dell'acidosi cominciarono con Glènard che in base alla dimostrazione istologica dell'alcalinità della cellula epatica (mediante iniezioni endovenose di rosso neutro) credette di poter chiamare il fegato serbatoio di joni alcalini destinato ad attutire gli spostamenti verso l'acidosi del pH sanguigno.

Gli antichi autori constatando la notevole ammoniuria che si ritrova nelle grandi insufficienze epatiche ne deducevano che il fegato insufficiente non è più capace di trasformare in urea tutta l'ammoniaca prodotta dagli amminoacidi o introdotta dall'intestino.

Ma le successive ricerche di Nash e Benedict in special modo, dimostravano come il rene è la sede di produzione dell'ammoniaca e non il fegato e ciò perchè le esperienze provano che l'ammoniaca non esiste nel sangue che in minime dosi; che l'ablazione dei due reni non porta a un'elevazione del tasso dell'ammoniaca nel sangue; e che il sangue della vena renale è più ricco di ammoniaca di quello dell'arteria. All'infuori di una piccola parte di ammoniaca che si forma al livello del fegato per la disintegrazione degli amminoacidi e che subito si combina con radicali acidi formando sali ammoniacali, è da credersi fondata la teoria di Nash-Benedict.

Quindi come le esperienze di Maillard, Lanzenberg, Labbè hanno dimostrato l'ammoniuria che si ritrova nelle grandi insufficienze epatiche è uno stato di compenso stabilito dal rene per difendere l'organismo dall'acidosi determinata dai derivati cetonici o cetogeni messi in circolo dal fegato insufficiente.

Reni. — Una tra le funzioni più conosciuta e studiata è senza dubbio e non a torto quella renale. Dopo l'apparato respiratorio è il rene che può

meglio difendere l'organismo contro l'acidosi. Quasi tutti gli acidi non volatili, cioè quelli che non possono essere eliminati attraverso ai polmoni sono espulsi dall'organismo mediante l'emuntorio renale. La cellula renale non si limita a un semplice lavoro di escrezione ma ha invece un elevato compito di selezione. Se si limitasse a emettere semplicemente i sali del sangue risultanti dalla combinazione degli acidi con le basi ben presto il sangue s'impoverirebbe talmente della sua riserva di alcali da non poter più fronteggiare l'eventuali immissioni in circolo di prodotti acidi. Per questo la cellula renale è capace, secondo Henderson di risparmiare con una scissione dei sali, circa 1/4 degli alcali, lasciandolo intatto nel torrente circolatorio. Questa funzione secondo Wallace, Ellingér e Mannhofer è in dipendenza dell'innervazione simpatica e parasimpatica. Secondo Malj invece non si tratta che della maggior facilità che hanno i composti acidi di diffondersi e dializzare più rapidamente degli alcali da una soluzione come il sangue.

La forma sotto cui in massima parte sono eliminate le valenze acide è data dai fosfati acidi, in piccola parte dall'acido ossalico e urico e forse anche sotto forma di acidi organici (come l'acido lattico, acetico ecc.).

Ma quando la quantità di valenze acide è eccessiva il rene provvede a neutralizzarla con l'ammoniaca che come abbiamo detto in precedenza si forma al livello del tessuto renale. Questa funzione ha tale importanza che Hasselbach ha creduto che le oscillazioni nell'escrezione ammoniacale esprimono alterazioni dell'equilibrio acido base e gli ha dato nome di « coefficiente ammoniacale ridotto ».

Ecco dunque come si esplica la funzione renale nella difesa dell'organismo contro l'acidosi. Ci piace qui ripetere l'esatta formula di Beckmann, « l'isotonia normale del sangue è resa possibile dalla poichilotonia dell'urina ».

Apparato respiratorio. — Molte cose abbiamo già detto incidentalmente nella parte generale sull'importante funzione dell'apparato respiratorio ai fini di mantenere costante la cH del sangue.

Sappiamo quindi come il centro del respiro è sensibilissimo a variazioni della concentrazione del cH del sangue; infatti quando questa aumenta, aumenta la tensione del CO_2 nel sangue rispetto a quella dell'aria alveolare. Prontamente il centro del respiro reagisce con un aumento di ventilazione che porta a una diminuzione della tensione di CO_2 nel sangue e quindi a un nuovo equilibrio tra questo e aria alveolare.

Sappiamo infatti dalle ricerche dei fisiologi come la quantità del CO_2 in semplice soluzione del sangue è in dipendenza per la legge di solubilità dei gas, della pressione di CO_2 cui è sottomesso il sangue negli alveoli polmonari. Normalmente l'aria alveolare contiene 5,6 % di acido carbonico cioè una pressione di acido carbonico di 40 mm. circa di Hg.

Da quanto si è detto si arguisce facilmente come lo studio del CO_2 alveolare corrisponde allo studio del CO_2 libero nel sangue.

Intestino. — Anche il tubo intestinale contribuisce all'eliminazione di valenze acide, ma ancora non è stato fatto in proposito uno studio particolareggiato.

*
* *

Ecco dunque passati in rapida rassegna tutti i mezzi di cui l'organismo dispone nella sua difesa contro l'acidosi.

Alcuni di essi, conosciuti appena nel loro principio d'azione, altri identificati nelle loro più delicate trasformazioni e nei loro più intimi meccanismi.

Dall'oscura funzione delle fibre collagene dei tessuti all'azione fisico-chimica dell'emoglobina, dei sistemi tamponi si giunge all'opera biologica dei grandi apparati: il respiratorio ed il renale.

Ecco l'organizzazione vigile e sicura che l'organismo possiede per il mantenimento dell'equilibrio acido base.

*
* *

Premesse queste brevi note teoriche passiamo senz'altro alla parte sperimentale.

Scopo di questo lavoro era di saggiare, mediante il dosaggio del CO_2 fissabile dal plasma, come si comporta l'equilibrio acido base nelle diverse condizioni, in particolar modo in quelle ove per speciali processi patologici sono intaccati nella loro integrità gli organi deputati alla conservazione di detto equilibrio.

Mi sono avvalso per questo lavoro, eseguito su più di 100 ammalati diversi, del ricco materiale che ho potuto avere a mia disposizione nel mio servizio in un reparto del Policlinico Umberto I.

Per il dosaggio volumetrico del CO_2 ho adoperato l'apparecchio di V. Slyke, la cui descrizione e il cui uso sono riportati nei principali trattati di biochimica. Necessitandomi la maggiore garanzia per l'esattezza dei risultati ho eseguito un buon numero di prove preliminari.

Non mi dilungherò sulla tecnica del prelevamento del sangue che può esser da ognuno trovata nei varii trattati. Nei miei malati il sangue è stato tolto, a digiuno e nel riposo, dalle vene del braccio senza stasi. Ove ciò si rendeva impossibile per le condizioni anatomiche delle vene a una breve stasi facevo seguire una nuova espulsione del sangue che già aveva invaso la siringa, nel lume della vena.

Le prove sono state eseguite sempre nello spazio di due, quattro ore dopo il prelevamento del sangue. L'esperienza mi ha insegnato come pur conservando i campioni in ghiacciaia si vada incontro, per la glicolisi e per le modificazioni colloidali che mettono in libertà alcali (Pietravalle), a una notevole differenza nei risultati.

Ma ciò su cui insisto in particolar modo è la manutenzione dell'apparecchio e la sua preparazione per le prove successive. Nelle indicazioni originali

sull'uso del v. Slyke è detto come dopo eseguita una ricerca basta espellere il miscuglio attraverso il tubo di scarico, e dopo assicuratisi del vuoto completo della camera volumetrica, si possa passare a una nuova determinazione. Per numerose prove eseguite sul medesimo campione usando l'apparecchio come sopra è detto o con la modificazione tecnica da me apportata mi sono convinto che i risultati possono variare nella scala percentuale sino del 10 %. Spostamento di risultati, come è facile comprendere, non privo d'importanza.

In base a queste constatazioni ho creduto bene, dopo ogni prova, di lavare abbondantemente l'apparecchio con acqua distillata, e talora, quando lo strato di grasso depositato sulle pareti non cedeva alla corrente di acqua, con etere solforico; quindi lo asciugavo in termostato. Mai per i lavaggi ho fatto uso di soluzioni alcaline o acide. Anche il mercurio veniva da me sgrassato con etere di petrolio e asciugato in stufa a secco.

Queste manovre rendono molto più lungo il tempo necessario per ogni prova ma garantiscono sulla attendibilità dei risultati come mi sono potuto accertare in diversi controlli eseguiti su medesimi campioni.

I malati da me considerati possono raccogliersi in nove gruppi: malati dell'apparato respiratorio; malati di tbc. non polmonari; portatori di tumori; epatici; tifosi; malattie del sangue; arteriosclerotici non azotemici; azotemici; diabetici e iperglicemici.

*
* *

Ho esaminato le condizioni dell'equilibrio acidobase in 56 ammalati dell'apparato respiratorio che ho distinto in tubercolotici, pleuritici, polmonitici, enfisematosi, ascesso polmonare. I tubercolotici si possono a loro volta dividere in tre gruppi: forme iniziali o f. sclerogene, f. evolutive, f. miliariche.

Mi sono indirizzato con particolar cura ai malati dello app. resp. in quanto questi ammalati presentano colpito in modo più o meno grave proprio quell'organo che nel mantenimento dell'equilibrio acidobase ha tanta importanza per la conservazione di un normale tenore di CO_2 del sangue. E cominciamo dalla tubercolosi.

Il tubercolotico è un malato che il più delle volte si va, per la sua malattia e per l'anoressia che l'accompagna, rapidamente e profondamente dimagrendo. Le sue combustioni organiche si svolgono allora in buona parte a spese dei grassi dell'organismo. Ecco già, come vedremo parlando del tifo, una prima causa di lieve acidosi. Ogni tubercolotico inoltre è quasi sempre dispnoico. Dalla lieve iperpnea, rilevabile solo a un esame strumentale si giunge alla grande dispnea dei miliarici. La dispnea quando non è costituita da un respiro superficiale e frequente, artificio riflesso del malato per difendersi da un dolore pleurico, è espressione di un compenso stabilitosi per ovviare alla deficenza dell'area respiratoria, sia questa in parte distrutta da un processo caseoso, o sia annullata dall'invasione di tessuto sclerotico. In ultima analisi siamo di fronte a uno dei delicati meccanismi riflessi di cui si

avvale l'organismo per sbarazzarsi del CO_2 che altrimenti si accumulerebbe nel sangue.

Come già abbiamo accennato al fattore polmonare potranno aggiungersi per la dispnea altre cause, quali gli aumenti di ossidazioni provocati dalla febbre, o la cetonemia, espressione della combustione dei grassi organici.

Secondo Bernard, Binet, Olivier, misurando il CO_2 alveolare nella tubercolosi polmonare si ritrovano dati assai interessanti e variabili da forma a forma. Questi autori hanno ritrovato addirittura un parallelismo e un indice prognostico tra il decorrere del male e la tensione del CO_2 alveolare. Essi dicono che nelle forme fibrose vi è ipercapnia, o acidosi gassosa per una diminuita circolazione di aria negli alveoli, mentre che nelle forme distruttive caseose, per l'iperventilazione polmonare vi è acapnia e quindi alcalosi gassosa.

Besançon, Guillaumin e Còlice hanno osservato uno stato di acidosi gassosa nella sclerosi polmonare e credono che la riserva alcalina del plasma permetta di determinare il valore funzionale del polmone.

Esaminando le tabelle I, II, III, si vedrà subito come ciò non risulta dalle mie esperienze. Le cifre di CO_2 che nei soggetti normali, secondo gli AA. americani variano da 55 a 73, si mantengono nei miei malati a un'altezza pressochè normale. Fa eccezione la malata n. 6 che presenta una riserva alcalina eguale a 47,1, e per il decorso della malattia e per il reperto radiologico appartiene alle f. sclerogene. Una spiegazione potrebbe trovarsi in questo singolar caso nelle condizioni di dimagrimento profondo dell'ammalata, nella subita amputazione della mammella destra per carcinoma e nella concomitante pleurite essudativa con scarso versamento a S. Come si vede un complesso di cause capaci di rendere difficoltosa la ventilazione polmonare e di favorire l'acidosi.

Nelle f. evolutive abbiamo un complesso di valori che pur trovandosi ancora nei limiti tendono ad abbassarsi. In due di questi ammalati la cifra è scesa al di sotto del normale, mentre che in tutti e due è difficile scoprire condizioni speciali che li differenzino da altri consimili in cui la R. A. si è mantenuta nei limiti fisiologici.

Ma maggiore interesse presentano i risultati ottenuti nelle f. miliariche. Pur trattandosi necessariamente di poche osservazioni è singolare constatare come in tali ammalati la R. A. si comporti differentemente da come per solito si comporta negli stati premortali di altre malattie. Noi vedremo come la caduta profonda del potere di fissabilità del CO_2 coincide costantemente con l'annientarsi di tutte le funzioni organiche che caratterizzano il periodo preagonico e agonico.

Nei t. b. c. miliarici ho trovato invece un valore che può considerarsi ancora normale persino 10 ore prima della morte. L'alto grado di dispnea è forse in questi casi la causa di una relativa acapnia (a livello delle poche parti polmonari ancora capaci di scambi gassosi) e quindi di una relativa alcalosi gassosa.

TABELLA I. *Forme iniziali e f. sclerogene.*

N.	Malato - Età	Forma clinica e diagnosi	Respiro e temperatura	Riserva alcalina	Data
1	Tbc. pneumotoracizzato a. 25	2 a. di malattia. Nutriz. buona. Aumento di peso.	Apiressia	56,7	—
2	Tbc. polm. a. 34	8 mesi malattia. Es. rad.: infiltr. lobo sup. d.	Id.	70	—
3	Tbc. polm. a. 28	2 a. malattia. E. R.: grossi ili bilat. Marezzatura degli apici.	Id.	63,4	—
4	Tbc. polm. a. 25	1 a. malattia. E. R.: modica infiltr. apice sinistro.	Id.	67,2	—
5	Tbc. polm. a. 31	E. R.: negat. E. K.: ++ 10 a. malattia; qualche rantolo su ambedue le regioni sopra spinose.	Id.	67,1	—
6	Tbc. polm. Pleurite ess. a. 39	2 a. febbricole. E. R.: marezzatura apici. E. K.: ++. Pleurite ess. S.	T. 37	47,1	11-II-28
7	Caso precedente Tbc. polm.	Condiz. leggermente migliorate. Cura calcica.	Apiressia	59,4	10-IV-28
8	Tbc. polm. a. 23	Febbricola serot. E. R.: neg. E. O.: neg. Anemia; dimagrimento.	Id.	62,3	
9	Tbc. polm. a. 30	Da 15 a. febbricole serot.; da 7 m. tosse; dimagrim.; attual. emottisi.	T. 37.4	59,4	—
10	Tbc. polm. a. 32	Piccole emott. a intervalli da 6 a. Nutriz. ottima.	Apiressia	60,6	—
11	Tbc. polm. a. 18	Da 6 mesi dimagr.; tosse. E. R.: apice d. velato. Ilo D. più marcato.	Id.	60,5	—
12	Tbc. polm. a. 28	Da 6 a. febbri serot., tosse, periodi di benessere. E. R.: marezzatura apice sinistro. Lieve emottisi.	T. 37,2	63,3	—
13	Tbc. polm. a. 40	Da 10 m. tosse, febbre serot. E. R.: striillari marcate.	Apiressia	67,2	—
14	Tbc. polm. a. 42	2 a. malattia. Nutriz. scaduta. E. R.: infiltraz. biapicale.	Id.	62,4	—

TABELLA II. *Forme evolutive.*

N.	Malato - Età	Forma clinica e diagnosi	Respiro e temperatura	Riserva alcalina	Data
15	Tbc. polm. a. 20	9 mesi malattia. E. R.: inflitraz. cavernulosa a D.	T. 37,5	62,4	
16	Tbc. polm. a. 23	14 m. malattia. Nutriz. notev. scaduta. F. bilaterale.	Apiressia	64,2	20-XII-27
17	Caso precedente	Emottisi ripetute; 10 ore prima della morte.	T 38,5; R. 32	65,3	10-I-28
18	Tbc. polm. a. 27	2 a. malattia; deperimento grave. Infiltraz. biapicale.	T. 38,5	45,3	—
19	Tbc. polm. a. 23	1 m. malattia. E. R.: infiltraz. cavernulosa lobo sup. D. Focolaio polmonitico.	T. 38,5	51,1	—
20	Tbc. polm. a. 22	2 m. malattia. E. R.: infiltraz. cavernulosa di tutto il lobo sup. D.	Apiressia	65,2	—
21	Tbc. polm. a. 37	10 a. malattia. Emottisi. Pneumotorace. Frenicotomia. E. K.: ++.	Id.	70	—
22	Tbc. polm. a. 47	1 a. malattia. Dimagr. E. R.: broncopolmonite caseosa biapicale specie a D.	Id.	67,3	—
23	Tbc. polm. a. 33	4 m. malattia. Scarso deperimento. E. K.: in coltura pura. E. R.: infiltrazione lobo sup. D. con grosso focolaio tipo polm.	T. 38	59,6	—
24	Tbc. polm. a. 22	2 a. malattia. Deperimento enorme. E .R.: infiltraz. cavernulosa bilaterale pravalente a S.	T. 38	65,3	—
25	Tbc. polm. a. 18	1 a. malattia. E. R. infiltraz. nodulare apicale.	T. 37,8	65,2	—

TABELLA III. *Forme miliariche.*

N.	Malato - Età	Forma clinica e diagnosi	Respiro e temperatura	Riserva alcalina	Data
26	Miliare a. 16	Malato da 4 a. di tbc. polm.	T. 38,8; R. 24	59,5	—
27	Caso precedente	10 h. ante mortem.	T. 38,7; R. 44	55,6	—
28	Mil are a. 9	4 m. malattia.	T. 39,5; R. 36	57,6	—

TABELLA IV. *Polmonite.*

N.	Malato - Età	Forma clinica e diagnosi	Respiro e temperatura	Riserva alcalina	Data
29	Polm. lob. D. a. 31	Concomit. broncopolm. diffusa in 5ª giornata. Cianosi.	T. 39,1; R. 48	53,8	—
30	Polm. lob. S. a. 70	9° giorno; il giorno seguente crisi.	T. 38,3; R. 30	65,4	—
31	Caso precedente	Prelevamento sangue 4 gg. dopo la crisi; notevole depressione, diarrea	Apiressia; R. 20	55,20	—
32	Polm. incrociata a. 19	Lobo inf. S., sup. D.; prelevamento durante la crisi.	T. 36,4; R. 24	50	—
33	Polm. D. e broncopolmon. diffusa a. 35	8° giorno malattia; stato gravissimo	T. 39; R. 42	59,4	—
34	Caso precedente	Diffus. del processo a tutti i lobi. 17ª giornata.	T. 39; R. 32	73,9	—
35	Polm. lobare a. 62	In 15ª giornata: ittero glom. nefrite	Apiressia	64,4	—
36	Broncopolmonite influenzale a. 24	In 6ª giornata.	T. 39; R. 30	64,4	—
37	Broncopolmonite influenzale a. 38	In 3ª giornata: stato grave. Cianosi.	T. 38,6; R. 28	62,4	—

TABELLA V. *Pleurite.*

N.	Malato - Età	Forma clinica e diagnosi	Respiro e temperatura	Riserva alcalina	Data
38	Pleurite D. a. 57	Scarsa quantità essudato. Deperimento grave; 20 gg. malattia.	Apiressia non dispn.	70	—
39	Caso precedente	Ricerca sul liquido pleurico.	—	69,2	—
40	Pleurite a. 38	Cianosi versamento modico a S.; a D. pregressa pleur. essud. e aderenze.	T. 37,2; R. 42	61,4	—
41	Caso precedente	Ricerca sul liquido pleurico.	—	66,2	—
42	Pleurite S. a. 32	Versamento cospicuo; 2 mesi malattia. Rivalta ++. Linfocitosi. emaz.	T. 37; R. 42	61,4	—
43	Caso precedente	Ricerca sul liquido pleurico.	—	61	—
44	Pleurite bilat. a. 38	Scarso liquido; 7 m. febbre. Assenza segni lesioni polmonari.	T. 37,5	54,8	—
45	Pleurite bilat. a. 24	Modico versamento; 3 mesi malattia; non lesioni polmonari.	T. 38,5	72,9	—
46	Caso precedente	Ricerca sul liquido pleurico.	—	71,8	—
47	Pleurite D. a. 30	15 gg. malattia. Versamento cospicuo. Linfocitosi; emaz.	T. 39; R. 22	42,4	20-II-28
48	Caso precedente	Toracentesi. Apiressia da 4 gg.	—	65,4	10-III 28
49	Pleurite D. a. 30	Discreto versamento.	T. 39; R. 26	52,8	—
50	Polisierolite reumatica a. 30	Pericardio. Pleur. Perit.	T. 38,8; R. 36	59,8	—
51	Polisierosite tbc. a. 25	Pericardio. Pleur. Perit.	T. 37,8; R. [illegible]4	62,4	—

TABELLA VI. *Enfisema.*

N.	Malato - Età	Forma clinica e diagnosi	Respiro e temperatura	Riserva alcalina	Data
52	Enfisema a. 64	Scompenso — cianosi.	T. 36.4; R. 28	77,6	—
53	Enfisema a. 81	Lieve scompenso. Lieve cianosi.	T. 36,8; R. 24	59,5	—
54	Enfisema a. 54	Condiz. resp. buone.	—	65,3	—

TABELLA VII. *Ascesso polmonare.*

N.	Malato - Età	Forma clinica e diagnosi	Respiro e temperatura	Riserva alcalina	Data
55	Asc. polmon. a. 37	7 m. malattia; f. postpneumonica.	T. 37; R. 20	72,1	—
56	Asc. polmon. a. 32	1 a. malattia. E. R.: grossa caverna a contenuto liquido lobo medio D.	T. 36,8; R. 18	69,1	—

Nella tabella IV sono raccolti alcuni casi di polmonite broncopolmonite. Possiamo subito osservare come in una malattia dispnoizzante e in cui buona parte dell'aria respiratoria è sottratta al suo compito, si abbiano tuttavia risultati normali. Ho ottenuto risultati normali anche nel caso n. 29 in cui la difficoltà respiratoria si rilevava con una discreta cianosi e con una dispnea di 48 atti al minuto. Prova anche questa dell'estrema capacità di compenso posseduta dall'apparato respiratorio. Nel caso n. 32 ho avuto una cifra bassa, che essendosi eseguito il prelevamento del sangue proprio nel momento della crisi, è facile mettere in relazione con l'improvviso squilibrio umorale, a quella specie di choch a cui soggiace l'organismo nel momento della crisi risolutiva.

Nella tabella V sono ricordati alcuni casi di pleurite essudativa con le cifre del CO_2 del sangue e in alcuni di essi del liquido pleurico. La quasi identicità dei risultati è secondo me fatto di grande importanza perchè espressione della costanza quantitativa dei bicarbonati non solo nel torrente circolatorio ma anche nei tessuti. È inoltre una prova della finezza dei meccanismi di compenso a disposizione della R. A. in quanto una massa talora considerevole di liquido, segregata in una cavità del corpo, senza speciali funzioni soggiace ancora alle minime oscillazioni, alle più delicate vicende fisico chimiche del torrente circolatorio.

Richiamo l'attenzione sul n. 47-48 in cui a un risultato basso ottenuto in piena malattia con versamento e scarsa difesa da parte del centro respiratorio (R = 22) seguiva dopo 15 gg., a versamento quasi completamente scomparso una normalizzazione della R. A.

Nella tabella 6 sono riportati 3 casi di enfisema.

Ricorderò come Meakins e Dautrebande vogliono che esista per la scarsa ventilazione degli alveoli dilatati e per l'ispessimento delle pareti una elevazione del CO_2 alveolare e quindi un'acidosi gassosa.

I risultati ottenuti nei miei ammalati non sembrano confermare tali vedute. Credo però inutile dato lo scarso numero di ricerche soffermarmi più oltre su questo argomento.

Nella tabella VII sono riportati due casi di ascesso polmonare in cui si può osservarē la nessuna influenza della malattia sul tenore del CO_2 nel sangue.

Nelle tabelle VIII e IX ho voluto riportare quattro casi di meningite e spondilite tbc. Le mie ricerche in tali soggetti avevano lo scopo di verificare

TABELLA VIII. *Meningite.*

N.	Malato - Età	Forma clinica e diagnosi	Respiro e temperatura	Riserva alcalina	Data
1	Meningite a. 12	Reticolo nel liquor; paralisi facciale. Incoscienza completa.	T. 37,4	78,6	—
2	Caso precedente	3 gg. dopo. Stato gravissimo.	T. 37,7	74,8	—

TABELLA IX. *Spondilite tbc.*

N.	Malato - Età	Forma clinica e diagnosi	Respiro e temperatura	Riserva alcalina	Data
1	Spondilite a. 19	Da 2 a. dolori. Gibbo. Dimagrimento. Dolori radicolari.	Apiressia	62,4	—
2	Spondilite a. 17	1 a. dolori vertebrali; accenno al gibbo; D. radiol. Dimagrimento.	Id.	60,3	—

TABELLA X. *Tifo.*

N.	Malato - Età	Forma clinica e diagnosi	Respiro e temperatura	alcalina Riserva	Data
1	Tifo (recidiva) a. 23	3 m. malattia.	Apiressia	50,4	—
2	Tifo a. 32	21ª giornata.	T. 38.5	49,0	—
3	Tifo a. 23	F. grave con ematuria; epistassi. Enterorragia.	T. 40	48,7	—
4	Caso precedente	In 37ª giornata condiz. migliorate.	T. 37,8	53,8	—
5	Id.	In 65ª giornata; da 10 gg. apiressia.	—	60,3	—
6	Tifo a. 32	In 14ª giornata. F. grave.	T. 39,8	48,5	—
7	Tifo a. 12	In 25ª giornata: enterorragia.	T. 38,2	51,0	—
8	Tifo a. 15	74ª giornata: da 15 gg. apiressia.	—	54,8	—
9	Tifo a. 26	In 33ª giornata: enterorragia pregressa.	T. 38.5	51.9	—

se la R. A. subisse delle modificazioni in malati gravi come i meningitici o cachetizzati come quelli affetti da carie vertebrale. Ma non ho riscontrato variazioni degne di nota.

TABELLA XI. *Malattie del sangue.*

N.	Malato - Età	Forma clinica e diagnosi	Respiro e temperatura	Riserva alcalina	Data
	Anemia a. 28	Tipo Biermer. Gl. R.: 2.000.000. V. Gl.: 1,10; rari normoblasti, megaloblasti.	Apiressia	50	20-II-28
2	Caso precedente	Cura epatica. Gl. R.: 2.400.000. V. Gl.: 1.1; notevole miglioramento nei caratteri morfologici della serie rossa.	Id.	69,1	29-III-28
	Avvelenamento da CO.	Prelevamento 12 h. dopo il risveglio dallo stato comatoso durato 8 h.	Id.	70	—
4	Emoglobinuria a. 30	Il malarico in seguito a somministrazione di chinino. Stato grave.	Id.	34,7	—

Ho riportato nella tabella i risultati ottenuti in ammalati di febbre tifoidea. Le cifre percentuali di CO_2 fissabile appaiono qui così basse come è difficile ritrovarle in altre consimili malattie febbrili o infettive. Nel caso n. 3 seguito dalla 25.sima giornata, cioè nell'acme della malattia e delle complicanze gravi, si è visto la R.A. salire da un valore di 48,7 a un valore di 60,3 in 10ª giornata di apiressia e quindi a malattia guarita. Tutte le cifre da me riportate sono al disotto della norma pur non rappresentando ancora una completa caduta della R.A. Questi risultati non sono facilmente spiegabili. La prima idea che si affaccia è quella che data l'insufficiente alimentazione che si somministra a questi ammalati, vadano incontro a una cetonemia da combustione dei grassi endogeni. Ma a ciò si può obiettare che in tale caso dovrebbe rinvenirsi acetone nelle urine, elemento che secondo Labbè manca spesso. Altre spiegazioni potrebbero ricercarsi nell'organo che nel tifo è particolarmente colpito, cioè nel tubo gastrenterico o in un risentimento sulla cellula epatica. Ma pur conoscendosi poco gli attributi dell'apparato gastrointestinale nell'equilibrio acidobase, non sembra probabile che poche ulcere della mucosa intestinale siano capaci di apportare simile squilibrio.

Per quanto riguarda la cellula epatica, diremo subito come anche questa non sembrerebbe in causa poichè in caso contrario, la sua azione dovrebbe risentirsi, ad esempio, in pressochè eguale misura nella polmonite e in altri stati che verremo a considerare parlando delle affezioni epatiche.

Ed ora passiamo ai quattro casi riportati nella tabella XI. Pure essendo esiguo il numero si possono trarre delle interessanti considerazioni. Abbiamo visto nella parte generale l'importanza dell'emoglobina come sistema tampone del sangue. Eccola confermata nei risultati ottenuti in ammalati, in cui la sede della malattia era nel sangue stesso.

In un'anemia-perniciosa caduta sotto la mia osservazione, si aveva in primo tempo un risultato di 50, risalito dopo un mese, anche in seguito a opoterapia epatica a 69,1. In un'emoglobinuria in atto, il valore scendeva invece a 34,7, cifra da me ritrovata solo in stati premortali, mentre invece il mio paziente dopo qualche giorno di malattia poteva considerarsi guarito. E' questo un caso raro in cui apparisce la grande importanza del fattore Hb nell'equilibrio acidobase. Il caso n. 3 si riferisce a un avvelenato da CO. Il prelevamento del sangue era da me fatto dopo 12 h. dal risveglio da uno stato comatoso durato 8 h. Il paziente era perfettamente tornato in sè, e non accusava disturbi. La R.A. era qui normale. Segno questo della prontezza con cui l'organismo sa ristabilire i compensi non appena cessato lo stato patologico.

Poche parole sui risultati riportati nelle tabelle XII, XIII.

Nell'una ho raccolto malati in età avanzata coi segni evidenti di un'arteriosclerosi generalizzata e di una lesione renale, non tale però da produrre ritenzione ureica.

Nella seconda sono riportati uremici conclamati. E' facile rilevare nella prima risultati normali, mentre che negli uremici ho ottenuto valori bassissimi. Non sembra però la R.A. in rapporto diretto con la cifra della ritenzione ureica, come le ricerche in proposito fatte da molti autori tenderebbero a dimostrare.

Tuttavia secondo Delore, la R.A. ha un valore prognostico indiscusso e di maggiore importanza che quello attribuibile all'innalzamento dell'azotemia. Sembra che a questa l'organismo possa talora ancora porre riparo, ma che ove i compensi dell'equilibrio acidobase siano caduti non vi sia più speranza di riabilitazione. Ciò potrebbe essere di grande importanza per il criterio che deve guidare il chirurgo nelle operazioni renali.

In questo campo, che è tra i più interessanti nello studio dell'equilibrio acidobase sono state fatte numerose ricerche che mi astengo dal riportare per non uscire dai limiti del mio lavoro, rimandando alla bibliografia in proposito.

TABELLA XII. *Arteriosclerotici.*

N.	Malato - Età	Forma clinica e diagnosi	Respiro e temperatura	Riserva alcalina	Data
1	Arteriosclerosi a. 65	Facchino, bevitore; art. scl. di alto grado; cuore normale; cilindruria; azotemia 0,80 ‰.	—	76,7	—
2	Arteriosclerosi a. 73	Carrettiere, bevitore; lieve albuminuria e cilindruria, azotemia 0,95 per mille.	—	77,7	—
3	Arteriosclerosi a. 50	Facchino, bevitore; art. scl. generalizzata di alto grado, azotemia 0,70 ‰.	—	77,1	—

TABELLA XIII. *Azotemici.*

N.	Malato - Età	Forma clinica e diagnosi	Respiro e temperatura	Riserva alcalina	Data
1	Uremico a. 58	Prelevam. 24 h. prima della morte. Sclerosi renale, azotemia 3,60 ‰.	—	50,7	—
2	Prostatico a. 78	Uremia da ritenzione, tipo cronico, azotemia 1,75 ‰.	—	42,6	—
3	Nefrite cronica a. 81	Condizioni generali buone, cilindri, emazie, azotemia 1,58 ‰.	—	59,5	—
4	Uremia acuta a. 38	Prelevam. 20 h. prima della morte, dopo un accesso convulsivo, azotemia 3,83 ‰; press. Mx: 200.	—	25,4	—

TABELLA XIV. *Diabetici e iperglicemici.*

N.	Malato - Età	Forma clinica e diagnosi	Respiro e temperatura	Riserva alcalina	Data
1	Diabetico a. 44	Condiz. gen. buone; glicemia 3,20 per mille. Glicosuria 23 ‰. Acetone, ac. diacetico assenti.	—	76,7	—
2	Diabetico a. 63	Condiz. gen. discrete. Glicemia 3,50 per mille. Glicosuria 32 ‰. Acetone, ac. diacetico assenti.	—	63,3	—
3	Iperglicemia a. 76	Sofferente di nevralgie. Glicemia 2,60 ‰; assenza di glicosuria e acetonuria.	—	69,1	—

TABELLA XV. *Epatici.*

N.	Malato - Età	Forma clinica e diagnosi	Respiro e temperatura	Riserva alcalina	Data
1	Fegato da stasi a. 51	Insuff. aortica; nutrizione ottima; dispnea; R. W. positiva.	—	45,3	—
	Cirrosi epatica a. 64	Ascite; non epatomegalia. Malaria pregressa.	—	50,4	—
3	Cirrosi epatica a. 60	Ascite; cachessia modica.	—	59,6	9-III-28
4	Caso precedente	Colemia; 28 h. prima della morte.	—	54,8	23-III-28
5	Cirrosi epatica a. 50	Ascite; condizioni discrete.	—	56,4	—
6	Fegato da stasi a. 30	In miocarditico.	R. 44	70	—
7	Ittero da colicistite a. 27	Da 18 gg. crisi dolorose alla reg. cistica; da 10 gg. ittero, feci ipocoliche e diarroiche.	Apiressia	72	—
8	Colicistite a. 30	F. suppurativa; feci ipocoliche.	T. 38,8	69,2	—

TABELLA XVI. *Tumori.*

N.	Malato - Età	Forma clinica e diagnosi	Respiro e temperatura	Riserva alcalina	Data
1	Epitelioma a. 72	Gastrico. Non stencsi pilorica; lievi dolori irradiati. D.: raggi X; cachessia avanzata.	—	49	—
2	Epitelioma a. 67	10 anni sofferenze gastrive; nutriz. discreta.	—	64,8	—
3	Sarcoma a. 55	Invasione del femore sinistro; da circa 1 anno; nutriz. discreta.	—	68,1	—
4	Epitelioma a. 40	Gastrico non stenosante; D. clinica e radioscop.; laarotomia espl. Nutrizione buona.	—	69,1	—
5	Epitelioma a. 60	Mammella destra, voluminoso; metastasi ascellare. Nutriz. buona.	—	50,4	—
6	Epitelioma a. 67	Gastrico; metastasi ghiand. ed epatiche. Laparotomia esplorativa. Nutriz. buona.	—	74,8	—
7	Epitelioma a. 39	Della mammella operato; pleurite attuale di dubbia diagnosi.	—	47,1	—
8	Epitelioma a. 76	Della prostata; nutriz. scaduta.	—	69,1	14-I-28
9	Caso precedente	10 h. prima della morte cachessia gravissima.	—	10,7	10-II-28
10	Epitelioma a. 76	Della pleura; in amputata della mammella; D. dubbia; liquido ematico; nutriz. buona.	—	84,3	—
11	Epitelioma a. 54	Grave stenosi gastrica; Nutriz. scaduta.	—	62,3	24-II-28
12	Caso precedente	Stenosi più accentuata; cachessia più grave.	—	52,8	6-III-28
13	Id.	20 h. prima della morte.	—	24,2	20-III-28
14	Ascesso subfrenico a. 50	Da probabile tumore gastrico. Diagnosi clinica e radiol.	T. 37,8	44,3	27-I-28
15	Caso precedente	20 h. prima della morte.	—	34,7	27-I-28

Nella tabella XIV vi sono i risultati ottenuti in alcuni diabetici non acetonemici. La normalità dei risultati mi esime da qualsiasi considerazione.

*
* *

Veniamo ora a esaminare la tabella ove sono riportati gli epatici.

Ricorderemo come pure essendo stato il fegato in questi ultimi tempi privato dell'importante funzione di formare l'ammoniaca, è ancora da taluni considerato come un fattore importantissimo per l'equilibrio acidobase. Edsal accusa il fegato di avere gran parte dell'acidosi come produttore di acetone e di essere incapace negli stati di insufficienza di distruggere i corpi acetonici. Mosse, Heiberg e altri vogliono invece incolpare l'acidosi di una degenera-

zione basofila del protoplasma della cellula epatica. Altri, dall'osservazione anatomo-patologica di malati deceduti dopo operazioni chirurgiche o di gravide affette da vomito incoercibile con acidosi, accusano le alterazioni istologiche rinvenute nel fegato come capaci di apportare uno squilibrio acidobase.

Secondo Klemperer gli stati di acidosi rilevabili importatori di cancri gastrici sono attribuibili a risentimento sul fegato per l'intermediario della vena porta.

Secondo Labbè, Nepveux gli stessi colicistitici vanno incontro a acidosi per risentimento diretto del focolaio infiammatorio sul fegato attraverso la circolazione portale o per un'azione di vicinanza. Lo stesso, secondo H. Bith Hutinel, avverrebbe in alcuni casi di appendicite.

Tuttavia non abbiamo segni di uno spostamento dell'equilibrio verso l'acidosi neppure negli stati più gravi. In un cirrotico in stato di colemia, 28 h. prima della morte, ritrovavo una R.A. di 54,8. In altre cirrosi epatiche la R.A. era pressochè normale; così in due colicistitici.

Nel caso n. 1 pur rinvenendosi un grosso fegato da stasi concomitavano altre cause quali la cianosi e la dispnea. Ricerche di Whitney in proposito concordano con i miei risultati.

Da quanto si è detto appar chiaro come complessa e ancora oscura sia la funzione del fegato e come ulteriori ricerche siano necessarie per penetrare nei suoi intimi processi biochimici.

Esaminiamo ora la tabella XVI ove sono riportati i valori ottenuti nel sangue di portatori di tumori di natura e di sede diversa.

Secondo A. H. Roff, di C. Griot e altri autori, negli uomini o negli animali portatori di tumori, il contenuto di acido lattico aumenta nel rapporto medio di 1:2. Come si vede si tratta di una quantità abbastanza considerevole e tale da provocare teoricamente uno spostamento verso l'acidosi. Inoltre abbiamo già visto come, secondo Klemperer, nei portatori di cancri gastrici dovrebbe esservi un'acidosi più attribuibile a risentimento sul fegato per l'intermediario della vena porta piuttosto che alla natura cancerosa dell'affezione.

Ciò premesso era naturale aspettarsi delle cifre indici della R.A. piuttosto basse. Ma ciò non è stato. Neppure i tumori oltremodo voluminosi, quali per esempio il n. 3 che presentava un enorme sarcoma del femore, o il n. 11, anch'essa portatrice di un grosso tumore gastrico con metastasi ascellari e sottoclavicolari è stato possibile rinvenire uno stato di acidosi sia pure lieve. D'altra parte il n. 6 pur presentando metastasi epatiche dava all'esame del sangue una R.A. normale.

Ciò che tuttavia risulta dalle mie ricerche è come uno stato di acidosi si stabilisce lentamente e progressivamente nei portatori di tumori sino a giungere ai valori più alti poche ore prima della morte.

La mancata diminuzione della R.A. in casi in cui verisimilmente vi è immissione continua in circolo di *abnormi* quantità di acido lattico è, secondo me, dovuta al fatto che tale immissione è lenta e graduale e permette in tal modo all'organismo di trovare difese atte a mantenere immutata la quantità dei bicarbonati.

Tuttavia l'importanza dell'argomento merita ulteriori ricerche.

*
* *

Dalle considerazioni e ricerche qui riportate si può conchiudere come l'equilibrio acidobase espresso nei valori di uno dei suoi principali esponenti: la formula $\frac{CO_3 H_2}{CO_3 BH}$, e considerato nelle circostanze patologiche più diverse, abbia valori pressochè costanti.

Tali valori, come le mie esperienze dimostrano, discendono soltanto negli stati preagonici in coincidenza con l'annientamento di tutte le grandi funzioni biochimiche e biologiche dell'organismo.

Ho ritrovato inoltre una R.A. molto bassa nei casi in cui era colpito uno dei sistemi tamponi più importanti: l'emoglobina.

Le alterazioni anche gravi dell'apparato respiratorio del fegato consentono uno stato di equilibrio acidobase pressochè normale.

Per quanto riguarda le malattie renali si ha un comportamento diverso e in parte in relazione con la ritenzione ureica.

Il sangue di portatori di tumori va invece incontro progressivamente e lentamente a uno stato di acidosi che non giunge però mai ai gradi estremi.

Nelle malattie denutrienti e di lunga durata si assiste a una progressiva diminuzione dei bicarbonati a carattere transitorio, elevandosi a un tasso normale non appena cessato lo stato patologico e l'inanizione.

Roma, giugno 1928.

BIBLIOGRAFIA.

Alexandrescu-Desca-H. Brancovici.
Ambard-Schmid-Arnovlyèvitch. Bull. Soc. Chimie Biol., t. IX, 3, 1927.
Id. Id. Id. Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. Paris, 1927.
Barcroft. *The respiratory functions of the blood*, 1914.
Bernard-Binet-Olivier. Journ. méd. français, 1927, 7.
Bigwood. Ann. de médec., n. 2, 1918.
Biobini. Pensiero medico, 12, 1925.
Burmin. Zeit. f. klin. med., 1900, p. 368.
Cannavò. Arch. farmac. sper. e sc. affini, V, XLII, 10.
Carnot-R. Glénard et Gruzevska. Soc. de biologie, 1925, t. XCII.
Chace et Myers. J. Am. med. Ass., 1920, p. 461.
Cestan-Sendrail-Lassable. Soc. Biol., 1925.
Cordier-Delore. Soc. méd. des hôp., 1925.
Cristol. Soc. des Sc. méd. et Biol. des M. S., VI, 1925.

D'ARBELA. *Studi sull'equilibrio acidobase del sangue.* Firenze, 1925.
ID. Riv. Crit. di Clin. Med., 1925.
D'AUTREBANDE-FETTER-MEAKINS. HEART, 1925, 10, 133.
DELORE. Presse Médicale, 1925.
ID. Journal de Méd. de Lyon, 1924.
ID. Arch. des mal. des reins, 1925, 2.
ID. Thèse de Lyon, 1925.
ID. La Médecine, n. 12, 1925, p. 952.
DE NITO. Riforma medica, 1925, I, 7.
DUPUY. Presse médicale, 1925, XIX, 298.
ELLIS. Quaterly med., XVII, 1924, p. 405.
FAIVRET. *Coma cancereux et coma dispeptique.* Thèse de Lyon, 1913.
GELERA. *L'equilibrio acido-base e sue applicazioni,* 1927.
GRISEZ. Thèse de Paris, 1925.
HAGGARD-HENDERSON. J. of B. Ch., 1918, XXXVIII, 333.
HASSELBACH. Biochemische Zeitschrift, 1916, LXXIV, 18.
HENDERSON-PRINCE. J. Biol. Chem., 1917.
HENDERSON. Ibid., 1918, 33, 365.
LABBÉ-NEPVEUX. Soc. méd. des hôp., 1922.
LABBÉ-NEPVEUX-WELCKER. Ann. de méd., 1926.
LABBÉ-NEPVEUX-SLOSSE. Soc. méd. des hôp. de Paris, 1924.
LABBÉ-NEPVEUX. *Acidose et alcalose,* 1928.
LAMBLING. *Précis de Biochimie.* Masson, Paris.
LEVY-SOLAL-DALSACE-GRYLLET. C. R. Soc. Biol., n. 10, 1927, t. 96.
LEENHARD-CHAPTAL. Bull. Soc. des Sc. méd. et biol. de Montpellier.
LEENHARD-LANGUEDOC, 1927, p. 465.
LIAN-BLONDEL. Ann. méd. prat., 1926, p. 271.
LIEGEOIS. Bruxelles méd., 1927, p. 644.
MARAGLIANO. Cl. Med. Ital., 1902.
MAC NIDER. J. of metabolic. researches, 1923, IV, 511.
MALY. Liebic's Ann., 1877, CLXXIII, 227.
MICHAELIS. *Manuel de technique de physique chimie.* **Paris, 1923**
NASH-BENEDICTA. J. of b. ch., 1921, XLVIII.
POGGIO. Riforma medica, 1925, 652.
QUAGLIARELLO. Arch. Sc. Biol., 1924, V.
RAMOS. Ann. de médec., XXXII, 27, IV, 1926.
ROFFO-GRIGT. Boll. Inst. Med. Experiment., IV, 16.
RONDONI. *Elementi di Biochimica,* 1928. U. T. E. T.
SCHADE. *Die physikalische chemie im der inn medez. Dresden.* Th. Steinkopff, 1923.
SCHMIDT. *Fisiologia umana.*
SCHULTZE K. F. Centralbl. f. Climäk., 1926, 1759.
SOLANO-RAMOS-GARCIA-FOOX. Ac. Sc. méd. de la Havane, 1925.
VINCENT. Annal. des lab. Clin., 1926.
VORZA. Ann. Ostetr. Ginec., XLIX, 5.
WALLACE. Arch. of Internat. med., 1921.
WELOKER. Thèse doct. med., 1926.
WEILL-GUILLEMIN. Soc. méd. des hôp., 1923.
WEISMANN NETTER. C. R. Soc. de Biol., 1925.
ID. Ibid. ,339 ,p. 345.

III.

Istituto di clinica medica generale della R. Università di Modena
diretto dal prof. Pietro Sisto

Sul contenuto in acido lattico degli essudati e dei trasudati.

Dott. Giovanni Margreth, assistente.

La questione riferentesi alla quantità di acido lattico, presente nei liquidi organici patologici è stata sin ad ora assai limitatamente trattata. Eppure un tale problema merita tutta la nostra attenzione, e ciò non solo perchè la ricerca dell'acido lattico può forse fornire un nuovo criterio diagnostico-differenziale fra essudati e trasudati, ma anche perchè tale studio offre la possibilità di una giusta interpretazione del diverso modo di comportarsi dello zucchero nei versamenti d'origine flogistica in confronto a quelli da stasi, rappresentando l'acido lattico uno dei più importanti prodotti intermedi del metabolismo idrocarbonato.

Le ricerche invece sul contenuto in glucosio dei liquidi organici sono assai numerose; ma contradditori appaiono i pareri sul valore diagnostico dei risultati di tali indagini e sopratutto discussa è la questione relativa alle cause determinanti il minor contenuto in glucosio degli essudati, messo in evidenza dalla maggioranza degli AA.

Già Grohé (1) nel 1854 aveva riscontrato nel liquido pleurico e pericardico, dopo dealbuminizzazione, una sostanza riducente, ulteriormente identificata dal Rotmann (2) come zucchero in base a ricerche polarimetriche. Senator (3) poi (1885) credè di poter attribuire alla presenza dello zucchero nei versamenti il valore di un segno, che deponesse per la natura chilosa del versamento stesso. Tale concezione però risultò ben presto errata, poichè numerosi ricercatori (Eichhorst (4), Pascheles (5) e Reichel, ecc.) misero in evidenza come anche nei liquidi non chilosi lo zucchero sia quasi sempre dimostrabile. Nel 1900 Antonelli (6) in uno studio sui vari elementi costitutivi degli essudati e trasudati, venne nella conclusione che la presenza dello zuc-

chero in una certa quantità era da considerarsi come un elemento favorevole alla diagnosi di trasudato. Anche Hegler e Schumm (7), nelle loro ricerche, riscontrarono un più alto contenuto in zucchero nei versamenti da stasi, che non in quelli infiammatori. Rjpins (8) non potè notare una differenza tra essudati e trasudati per quel che concerne il loro quantitativo in glucosio. Ancora più divergenti appaiono i risultati di Saito (9), in quanto, secondo tale A., i valori in zucchero degli essudati supererebbero quelli dei trasudati. Nathan (10) ha ripreso di recente la questione ed è giunto sostanzialmente a confermare i risultati di Hegler e Schumm, avendo riscontrato nei trasudati e nei liquidi normali delle sierose, valori del glucosio piuttosto elevati e non corrispondenti a quelli del sangue od anche superiori, per contro negli essudati un quantitativo di glucosio inferiore ai trasudati ed al sangue. Tuttavia l'A. conclude che la determinazione dello zucchero nei versamenti non può rappresentare un sicuro mezzo diagnostico, sebbene la sua presenza in piccole quantità sia un dato che depone per la natura infiammatoria del versamento. Dalle ricerche del Polleri (11) risulterebbe come in linea generale manchi il glucosio negli essudati, mentre questo è sempre presente nei trasudati in quantità eguali o di poco inferiori ai valori del sangue.

Orsi e Villa (12) hanno sempre riscontrato la presenza di glucosio nei liquidi, qualunque fosse la loro natura. Secondo Melli (13) il contenuto in zucchero negli essudati è eguale o lievemente superiore al sangue, nettamente superiore nei trasudati. Bisbini (14) nella nostra Clinica, ha potuto stabilire, in seguito a numerose ricerche, come negli essudati si abbiano valori del glucosio nettamente inferiori a quelli presentati dai trasudati.

In base perciò alle indagini sino ad ora eseguite si sarebbe portati a concludere, che effettivamente esista una spiccata differenza fra il modo di comportarsi dello zucchero nei liquidi da stasi, in confronto di quelli di natura infiammatoria. Per cui tale ricerca non manca di rivestire una certa importanza diagnostica-differenziale.

Resta però ancora aperta la questione relativa al modo di interpretare siffatta diminuzione del glucosio nei liquidi di origine infiammatoria. L'ipotesi avanzata da Bibergeil (15) nel 1906 che debba trattarsi di una ritenzione di glucosio, cade oggi completamente colla ricerca della glicemia, giacchè in quelle forme morbose che si accompagnano a versamento nelle cavità sierose o ad edemi (fatta eccezione ben s'intende per il diabete) non è punto dimostrabile un aumento dello zucchero sanguigno.

Hegler e Schumm (16) basandosi sulle note esperienze del Lépine, che ha dimostrato la presenza nei leucociti di un fermento capace di trasformare lo zucchero, ritengono che il minor contenuto in glucosio degli essudati, sia da riferirsi a processi glicolitici, per opera degli elementi bianchi del sangue, appunto perchè nei liquidi infiammatori essi sono presenti in quantità notevolmente superiore, che non nei trasudati. Il Polleri (17) invece non avendo po-

tuto dimostrare in vitro che processi glicolitici si compiano in seno ai liquidi di essudazione, ritiene che la causa della minor quantità in zucchero degli essudati, non debba ricondursi a quel meccanismo genetico invocato da Hegler e Schumm, ma pensa piuttosto che le alterazioni apportate dai processi infiammatori sull'endotelio vasale ne modifichi la permeabilità rispetto a determinati componenti del plasma.

Da quanto ho esposto appare chiaramente quale importanza possa rivestire la ricerca dell'acido lattico nei versamenti, al fine sopratutto d'interpretare lo scarso contenuto in glucosio dei liquidi d'origine infiammatoria.

Se infatti il peculiare modo di comportarsi dello zucchero negli essudati è effettivamente dovuto a fenomeni glicolitici questi devono, per ovvie ragioni, estrinsecarsi con un aumento dell'acido lattico, rappresentando il medesimo uno dei più importanti prodotti intermedi del metabolismo idro-carbonato.

Ed è appunto con l'intento di portare un nuovo contributo alla questione dianzi accennata, che mi sono proposto di ricercare, dietro consiglio del mio Maestro prof. Sisto e sotto la sua direzione, l'acido lattico negli essudati e trasudati. Le mie indagini sono state condotte su 18 liquidi di origine infiammatoria (si è trattato per la maggior parte di essudati pleurici o peritoneali di origine tubercolare) ed in 7 trasudati (edemi di origine cardiaca e versamenti addominali da epatopatie). La diagnosi di essudato e trasudato veniva posta, oltre che in base a criteri clinici, anche in rapporto agli esami di laboratorio, che a tale scopo vengono correntemente eseguiti (ricerca della densità, dell'albumina, prova del Rivalta, esame citologico).

Il prelevamento dei liquidi è stato eseguito possibilmente a digiuno, allo scopo di evitare quelle possibili, benchè esigue variazioni quantitative dei vari componenti i liquidi stessi, connesse all'apporto di alimenti. L'acido lattico veniva determinato nei liquidi appena estratti, onde cautelarmi da processi glicolitici che eventualmente avessero potuto effettuarsi in seno agli essudati e trasudati lasciati a sè per un certo periodo di tempo (è noto che tale possibilità può verificarsi per il sangue).

In qualche caso parallelamente all'acido lattico ho ricercato pure il glucosio nei liquidi patologici (1), non trascurando di determinare anche l'acido lattico sanguigno.

Come metodo di dosaggio dell'acido lattico, mi son servito di quello di Mendel-Golscheider, già da me usato in altre indagini sul sangue; sui particolari di tale metodo credo inutile qui soffermarmi, avendolo già ampiamente illustrato in una mia nota, pubblicata in *Folia Clinica Chimica et Microscopica*, vol. III, fasc. I, 1928.

I risultati delle mie ricerche sono riportate nelle tabelle seguenti:

---

(1) Il dosaggio del glucosio è stato eseguito col metodo di Bang dal dott. Bisbini, che qui vivamente ringrazio.

TABELLA I. *Essudati.*

N. d'ordine	MALATTIA	Qualità dell'essudato	Acido lattico in mgr. %		Zucchero in gr. °/₀₀	
			Liquido	Sangue	Liquido	Sangue
1	Pleurite essudativa t b.c..	Siero fibrinoso	35	15	—	—
2	» » »	» »	25	11.75	0.83	—
3	» » »	» »	34	15	—	—
4	» » »	» »	41	10.25	—	—
5	» » »	» »	26.25	14.5	—	—
6	» » »	» »	27	14.75	—	—
7	Peritonite t b.c. . . . . . (forma ascitica)	» »	40	—	—	—
8	» » »	» »	32	11	0.51	0.84
9	» » »	» »	33.5	13	—	—
10	» » »	» »	31	—	0.75	—
11	Pleurite t.b.c.	Emorragico	58	14.75	—	—
12	Broncopolmonite t.b.c. versamento nel corso pneumotorace	Siero fibrinoso	55	11.25	—	—
13	» » »	» »	90	9	—	—
14	» » »	» »	65	—	0.15	—
15	Pleurite t.b.c.	Purulento	51	—	0.33	—
16	» » »	»	59	—	0.43	—
17	Artrosinovite t.b.c . . .	Semipurulento	38.75	—	0.65	—
18	» » »	Purulento	51	—	—	—

TABELLA II. *Trasudati.*

N. d'ordine	MALATTIA	Origine del versamento	Acido lattico in mg. %		Zucchero in gr. °/₀₀	
			Liquido	Sangue	Liquido	Sangue
1	Insufficienza mitralica . .	Edemi arti infer.	18	16	—	—
2	Miocardite	» » »	17	11.75	1.11	—
3	»	Idrotorace	13.50	—	1.16	—
4	Malattia di Pick.	Ascite	14	—	1.06	—
5	» » »	»	17.50	—	—	—
6	Malattia di Banti	»	15.25	15.25	—	—
7	Neoplasia	Edema braccio da compressione per metastasi.	21	—	1.05	—

Come si legge in queste tabelle risulta dalle mie ricerche, che mentre nei trasudati si hanno valori di acido lattico eguali o lievemente superiori a quelli del sangue, per contro negli essudati il contenuto in acido lattico supera sempre e spesso in notevole grado i valori di quello del sangue.

Una differenza evidente tra il contenuto di acido lattico negli essudati pleurici in confronto a quelli peritoneali in quei casi, ove identico era il momento ezio-patogenetico, non è chiaramente apparso dalle mie indagini; solamente a voler sottilizzare, si sarebbe indotti a concludere per un lieve predominio dei valori in quelli peritoneali.

Ben diversamente si sono invece comportati i valori dell'acido lattico, a seconda della natura del liquido infiammatorio. Negli essudati sierofibrinosi notai quantitativi di acido lattico nettamente inferiori a quelli degli essudati purulenti. Tuttavia anche in un caso di versamento emorragico ebbi a riscontrare l'acido lattico in quantità del tutto paragonabile a quella dei liquidi purulenti.

Un singolare modo di comportarsi hanno mostrato i versamenti complicanti il pneumotorace terapeutico, che sebbene sierofibrinosi, presentarono, contrariamente a quanto sarebbe stato lecito aspettare, grandi quantità di acido lattico.

Per ciò che si riferisce al glucosio esso ha mostrato un analogo comportamento all'acido lattico nei trasudati, il contrario si è verificato invece negli essudati, poichè alle più basse cifre di glucosio è corrisposto il maggior quantitativo di acido lattico.

I miei risultati non divergono sostanzialmente da quelli ottenuti da Scheller (18), tuttavia i valori minimi (mg. 17 %) che l'A. in parola dà per i versamenti sterili, linfo- e leucocitari sono più esigui di quelli da me riscontrati (25 mg. %).

Anche per quanto riguarda il glucosio negli essudati purulenti io non posso sottoscrivere le conclusioni di Scheller secondo le quali i versamenti di tale natura presenterebbero una completa assenza dello zucchero; almeno nei miei casi ho notato sì in queste circostanze una notevolissima diminuzione dello zucchero, ma non completa scomparsa.

Il fatto, emerso in modo inequivocabile dalle mie ricerche, che l'acido lattico si trova in quantità cospicua, laddove lo zucchero è notevolmente diminuito costituisce, a mio avviso, una prova decisiva in favore della concezione che lo scarso contenuto in glucosio degli essudati debba ricondursi a fenomeni glicolitici. È logico infatti pensare, dato che l'acido lattico è uno dei più importanti prodotti intermedi del metabolismo idrocarbonato, che l'aumentata quantità (rispetto al sangue) del medesimo nei liquidi infiammatori, coincidendo con una diminuzione del glucosio, derivi da una trasformazione del glucosio stesso in acido lattico. A spiegare la diminuzione dello zucchero negli essudati non mi pare possa invocarsi una alterata permeabilità degli endoteli capillari prodotta dall'agente infiammatorio, nel senso cioè che gli stessi ostacolerebbero il passaggio dello zucchero sanguigno. Innanzi tutto

non sarebbe comprensibile perchè la sierosa divenendo preda di un processo flogistico permetta il passaggio perfino di colloidi in una certa quantità (albumina) e non dello zucchero sanguigno, che sarebbe in realtà l'unico elemento del sangue soggetto in tale circostanza ad una diminuzione negli scambi fra plasma e cavità sierosa, d'altra parte una siffatta concezione non spiegherebbe per nulla l'aumento dell'acido lattico nei versamenti.

Resta ora a trattare la questione del luogo ove si svolgono i processi glicolitici, se cioè in seno alla sierosa stessa o dopo nel liquido di versamento e degli elementi che entrano in campo nella metabolizzazione del glucosio. Innanzi tutto per quanto è acquisito sul potere glicolitico dei leucociti, essi sono certamente da invocarsi nei processi di trasformazione del glucosio. Ma oltre ai globuli bianchi io ritengo che anche gli elementi proprii della sierosa siano capaci di esercitare una azione glicolitica; nulla vieta infatti a pensare che i processi di neoformazione cellulare, che si svolgono in seno alla sierosa nel corso dell'infiammazione debbano far acquistare agli elementi della sierosa stessa una capacità glicolitica, analogamente a quanto succede nei tessuti embrionali e neoplastici. Premesso ciò, ne deriva come conseguenza, che almeno in parte i fenomeni di trasformazione del glucosio in acido lattico avvengano pure nella sierosa stessa. A conferma di ciò stanno pure le ricerche di Schade (19) che con l'applicazione speciale del metodo elettrometrico, potè dimostrare nel tessuto infiammato valori del Ph spostati verso l'acidità, probabilmente in rapporto con una produzione di acido lattico. Simile concezione può anche spiegare la cospicua quantità di acido lattico dei versamenti siero-fibrinosi, complicanti il pneumotorace terapeutico. In quest'ultimo caso infatti non è possibile certo attribuire ai soli leucociti l'azione glicolitica, perchè altrimenti dovremmo trovare gli stessi valori che si hanno nel corso delle comuni pleuriti, ma necessita invocare la sierosa stessa come elemento capace di effettuare una glicolisi, che è di grado più elevato, in quanto tutta la sierosa partecipa al processo infiammatorio. Nel pneumotorace artificiale si suole dai più chiamare in causa come elemento coadiuvante la genesi dei versamenti lo stato irritativo prodotto dal gas, che viene introdotto nel cavo pleurico. È naturale perciò ammettere che tutta quanta la sierosa partecipi al processo infiammatorio a differenza delle pleuriti primarie, in cui la flogosi rimane circoscritta, avverandosi così le condizioni per una maggior produzione di acido lattico. Nè d'altra parte devesi dimenticare che in quest'ultima circostanza la forte compressione esercitata dal gas sulla pleura sia parietale che viscerale, induce forse in entrambe perturbamenti di ordine circolatorio, donde anche un aumentato ostacolo al passaggio di una parte dell'acido lattico dalla cavità sierosa al sangue, dove esso trova la sua via per giungere a quegli organi, nei quali principalmente si svolgono i processi di resintesi a glicogene o a glucosio.

Porgo vivi ringraziamenti al mio Maestro prof. Sisto, che mi fu largo di consigli nel corso di queste ricerche.

BIBLIOGRAFIA.

1. GROHÉ. Würzburger Verhandlungen, 1845.
2. ROTMANN. Zeitschr. f. Klin Med., 1896.
3. SENATOR. Cit. da NATHAN. Inaug. Dissertation, Hamburg, 1926.
4. EICHHORST. Zeitschr. f. Klin. Med., 1881.
5. PASCHELES u. REICHEL. Wien. Med. Woch., 1896.
6. ANTONELLI. Cit. da POLLERI, Pathologica, n. 416, 1926.
7. HEGLER e SCHUMM. Mitt. der Hamburg. Staatkrankenanstalten, 1911-1912 e Med. Klin., 1913, n. 44.
8. RYPINS. Arch. of Intern. Medec., 1922, 30.
9. SAITO. Nippon Geka Gakkai Zasshl., 7.
10. NATHAN. Loc. cit.
11. POLLERI. Loc. cit.
12. ORSI e VILLA. Folia Clinica Chimica et Microscopica, vol. I, fasc. IV.
13. MELLI. Riforma Medica, n. 40, 1926.
14. BISBINI. Policlinico, Sez. Med., fasc. 6, 1928.
15. BIBERGEIL. Zeitschr. f. Klin. Med., n. 61, 1906.
16. HEGLER e SCHUMM. Loc. cit.
17. POLLERI. Loc. cit.
18. SCHELLER. Münch. Med. Woch., 45, 1879, 1926.
19. SCHADE. Cit. da RONDONI. *Biochimica*, Utet, 1925.

IV.

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE MEDICA - R. UNIVERSITÀ DI FIRENZE
Direttore inc.: Prof. G. DADDI

L'eosinofilia degli essudati pleurici.

Dott. ICILIO CAPPELLINI, assistente volontario.

In base allo studio citologico degli essudati pleurici accanto ai ben noti reperti della linfocitosi e delle leucocitosi neutrofila si è costituito un gruppo di casi caratterizzati dalla presenza di cellule a granulazioni eosinofile o granulazioni α secondo la classifica di Ehrlich.

Queste forme particolari di eosinofilia locale, come le altre, hanno offerto materia a lunghe discussioni sull'origine dei granulociti eosinofili, che per alcuni vengono portati dal sangue per altri invece sono di produzione locale: in altri termini alla genesi midollare si contrappone la genesi istioide, onde la questione viene a contrarre intimi rapporti con uno dei capitoli più dibattuti di ematologia.

Interesse non minore presenta lo studio sulla causa della eosinofilia su cui esistono ancora tante incertezze a malgrado delle numerosissime indagini.

L'osservazione di un nuovo caso di eosinofilia pleurica mi induce a renderlo noto e credo opportuno far precedere alla esposizione di esso uno sguardo riassuntivo sull'argomento prendendo a scorta gli AA. che prima di me se ne sono occupati.

Anzitutto vediamo in base a quali dati si stabilisce l'eosinofilia di un essudato, giacchè non è eccezionale il reperto di qualche cellula a granulazioni eosinofile. Come minimum sono state proposte varie cifre che oscillano fra il 5 e il 10 per cento. Al di sopra di questa percentuale il rapporto numerico fra eosinofili e altri elementi può essere il più vario; in certi casi (Petzetakis) si è riscontrato il 98% di eosinofili.

Dunque nello studio citologico di questi liquidi occorre distinguere le cellule a granulazioni eosinofile e le cellule di aspetto e natura diversa.

Cellule eosinofile. Gli Autori ne descrivono di varie forme.

Tutti gli Autori più o meno esplicitamente ammettono che una parte almeno degli eosinofili presenta le caratteristiche dei granulociti del sangue: si possono trovare elementi a completa evoluzione con nucleo tipico polilobulato e elementi che, fermi restando i caratteri del corpo cellulare, presentano un nucleo rotondeggiante o a ferro di cavallo; vengono interpretati come forme non giunte ancora a maturazione completa (mielociti e metamielociti).

Secondo Petzetakis, di cui si vedranno in seguito le particolari vedute sulla genesi degli eosinofili, le granulazioni oxifile sarebbero portate anche da elemento a tipo endoteliale o a tipo monocitico.

Secondo altri autori si troverebbero pure in elementi polinucleari neutrofili e linfociti.

Come si vede accanto a una serie di eosinofili veri e propri è da collocare una categoria di elementi che sono eosinofili solo in quanto presentano nel corpo cellulare granulazioni oxifile.

Altri componenti cellulari dei liquidi pleurici sono:

a) *i mononucleati;*

b) *i linfociti;*

c) *i polinucleati neutrofili;* le tre specie di cellule sanguigne possono riscontrarsi in proporzioni varie nei liquidi eosinofilici. Di solito esiste un rapporto numerico inverso tra eosinofili e linfociti e neutrofili rispettivamente, nel senso che il comparire dei linfociti o dei neutrofili nel seno ad un liquido coincide con una diminuzione del numero degli eosinofili o addirittura con la loro scomparsa;

d) *i globuli rossi*: il reperto di globuli rossi è segnalato di frequente nei liquidi eosinofili; nei casi di emòtorace in cui è stata spesso riscontrata eosinofilia, le emazie costituiscono naturalmente il numero maggiore degli elementi figurati.

Endoteli: la presenza di cellule endoteliali viene segnalata in tutte le osservazioni di eosinofilia pleurica in cui sia un po' sviluppata la parte citologica; qualcuno assegna loro una grande importanza nella genesi degli eosinofili.

Generalmente gli Autori si limitano al semplice ricordo di questi elementi; Malloizel nella sua tesi « Recherches anatomo-cliniques sur les réactions pleuro-corticales » ove viene trattata anche l'eosinofilia pleurica, dedica una speciale attenzione a queste cellule che indica col nome di macrofagi pleurali, basandosi sulla loro speciale attività fagocitaria.

Secondo il citato Autore questi elementi poliedrici, appiattiti, talora riuniti a formare delle lamine, derivano dall'endotelio di rivestimento, e dal tessuto connettivo sottoendoteliale. Infatti l'A. ha notato dei rapporti di contatto e anche di continuità protoplasmatica con cellule stellate del connettivo. In caso di infiammazione l'A. ha notato nel tessuto pleurico la presenza di numerosi macrofagi formatisi a spese di quelle che egli chiama cellule fisse: questi macrofagi tendono a portarsi alla superficie pleurica e in qualche punto è evidente la tendenza di essi a riformare lo strato endoteliale. L'A. crede che essi diano luogo anche a neoformazione di capillari e alla produzione del tessuto cicatriziale. Per l'A. esiste assoluta identità di caratteri tra gli elementi endoteliali veri e propri della superfice pleurica e quelli originatisi nel tessuto connettivo: appunto li designa col nome generico di macrofagi pleurali, impregiudicata restando così la questione della loro origine;

Granulociti basofili: la loro presenza viene messa in rilievo particolarmente dal Petzetakis secondo cui essi avrebbero una origine locale e una genesi identica agli eosinofili, sarebbero cioè il risultato di una particolare forma di degenerazione in preda alla quale cadono vari elementi cellulari (endoteli, mononucleati) quando si trovino in un mezzo asettico; compaiono piuttosto tardivamente e questa forse è la ragione per cui molti AA., che hanno seguito poco accuratamente l'evoluzione della forma, non ne parlano.

Cellule tumorali (sarcomatose-cancerigne) in casi di neoplasia della pleura e del polmone sia primitiva che secondaria.

Dopo questo rapido sguardo alla costituzione citologica vediamo come si delinea nella letteratura la questione dell'origine degli eosinofili.

Si è già detto che agli eosinofili da alcuni viene attribuita una origine sanguigna, da altri una origine locale. Per i fautori della origine sanguigna gli eosinofili giungerebbero nel liquido pleurico trasportati dal torrente circolatorio che se ne arricchisce a livello del midòllo osseo. A questa chiara e semplice interpretazione del fenomeno si oppongono le molteplici teorie dei sostenitori dell'origine locale degli eosinofili. Per molti Autori gli eosinofili si formerebbero nel seno stesso del liquido pleurico da vari elementi e attraverso processi di natura diversa. Così alcuni li fanno derivare da granulociti neutrofili, altri da linfociti, altri da forme mononucleate, altri ancora da tutti questi vari elementi. Se ricerchiamo come viene spiegata la genesi della granulazione si trova pure una grande disparità di vedute; per certi autori deriverebbero dalle granulazioni neutrofile, per altri da residui nucleari fagocitati, per altri da emazie fagocitate e andate incontro a disfacimento granulare.

Petzetakis anche recentemente sostiene che le granulazioni eosinofile derivano da una degenerazione granulosa speciale del protoplasma di elementi

polinucleati e mononucleati, degenerazione possibile solo in mezzo asettico e precedente la morte naturale di queste cellule.

Si noti come nelle teorie sopracitate la genesi degli eosinofili venga attribuita a fatti degenerativi a cui andrebbero incontro elementi differenziati in seno al liquido pleurale stesso.

Alle concezioni sullo sviluppo dell'eosinofilia sopra enunciato si contrappongono le vedute degli AA. (Sabrazès, Pisani) che portano alla soluzione del problema il contributo di recenti acquisizioni nel campo dell'ematologia. E' noto che in base agli studi di Ferrata e della sua scuola a una categoria di cellule del connettivo distinte con nomi varii dagli Autori (cellule migranti in riposo, cellule avventiziali, istiociti ecc.) è stata riconosciuta la capacità di differenziarsi oltre che negli altri elementi fissi e mobili del connettivo anche in cellule del sangue leucociti ed eritrociti, quando si verifichino particolari condizioni patologiche.

Questi elementi a carattere embrionale sono stati chiamati dal Ferrata emoistioblasti appunto per indicare le varie differenziazioni a cui possono andare incontro.

Per spiegare la genesi locale degli eosinofili era logico che si tenesse presente della possibilità di una origine emoistioblastica. Infatti Sabrazès in un suo lavoro del 1917 ammette senz'altro che gli eosinofili derivano dalla differenziazione degli emoistioblasti del connettivo pleurico.

Pisani, nei due casi di eosinofilia pleurica da lui osservati, in uno dei quali fu anche praticata la ricerca istiologica di una eventuale reazione emoistioblastica, dichiara di non poter pronunziarsi sulla origine midollare o istioide degli eosinofili.

Incertezza non minore che sulla istogenesi vi è intorno all'etiologia della forma.

Che l'eosinofilia sia legata a una particolare entità morbosa non è ammissibile, giacchè è stata riscontrata in raccolte liquide di svariatissima origine: pleuriti tubercolari; pleuriti post-grippali; reazioni pleuriche conseguenti a infarto polmonare, a broncopolmonite, a polmonite, a cisti di echinococco polmonare, a bronchiti catarrali acute (épanchements parabronchitiques di Petzetakis), a pneumotorace terapeutico; pleuriti neoplastiche (da carcinoma o da sarcoma primitivo o metastatico del polmone); emotorace.

Molti AA. non esprimono la loro opinione sulla questione dell'etiologia oppure attribuiscono l'eosinofilia a un « fattore ignoto ». Altri estendono all'eosinofilia pleurica la causa generalmente ammessa per spiegare l'eosinofilia sia sanguigna che locale quale si riscontra in varie malattie (malattie parassitarie, malattie della pelle, asma bronchiale ecc.). Cioè lo stimolo che porterebbe all'afflusso degli eosinofili nel liquido pleurico sarebbe costituito da prodotti di disintegrazione proteica.

Le proteine che darebbero origine alla sostanza ad azione eosinotattica positiva deriverebbero, secondo alcuni, dai globuli rossi (Sabrazès), secondo altri dagli altri elementi cellulari che si ritrovano nei liquidi pleurici; secon-

do altri ancora dalle sostanze albuminoidi (globulina, serina) disciolti in essi. Anche i tossici di origine batterica sarebbero dotati di uguale azione.

Per spiegare la genesi dei piccoli versamenti pleurici che si verificano molto frequentemente nel corso di pneumotorace terapeutico (specie all'inizio) e in cui si trovano quasi regolarmente, insieme a endoteli, a qualche neutrofilo e linfocita, più o meno numerosi eosinofili, vari AA. fondandosi sul principio stabilito da Heppinger e Falta che l'eosinofilia ematica è un indice di parasimpaticotonia, hanno pensato che l'eosinofilia generale ed ematica riscontrata nei casi sopradetti dipenda dalla stimolazione del vago ad opera dell'introduzione gassosa.

Altri invece (Avezzù) spiega la pleurite pneumotoracica come una reazione allergica a tipo anafilattico di origine tubercolinica: sarebbe dovuta cioè al fatto che nel trattamento collassoterapico penetra in circolo del materiale tubercolare proveniente dai focolai bacillari polmonari; questo materiale agendo su un terreno già sensibilizzato reagirebbe in varie maniere, una delle quali sarebbe appunto la flogosi pleurica. L'origine anafilattica di questa sarebbe rivelata dall'eosinofilia.

Rari sono i casi segnalati nella letteratura di eosinofilia pleurica nel corso di malattie che di per sè danno eosinofilia e si riferiscono a casi di echinococco polmonare (Malloizel). Di solito gli AA. mettono in evidenza la mancanza di uno stato di eosinofilia precedente e di ogni causa al di fuori della pleura atta a provocarlo.

*
* *

Passo ad esporre il caso di eosinofilia da me osservato.

(Storia ed esame obiettivo del 15-VI-27).

M. Amilcare, di anni 22 celibe impiegato, di Firenze. Il padre è morto molti anni fa per una affezione polmonare che il p. non sa ben precisare; la madre è morta per influenza nel 1918.

Il soggetto pur essendo cresciuto di gracile costituzione, non ha precedenti patologici degni di nota.

Modico mangiatore e bevitore; non fuma; nega ogni contagio venereo.

L'attuale malattia risale a circa venti giorni fa, quando il p. cominciò ad avvertire un notevole grado di spossatezza e lievi rialzi termici serali. Sei giorni fa si presentò un dolore puntorio assai intenso all'emitorace sinistro e la temperatura si elevò raggiungendo i 39°. Dopo vari giorni di degenza in casa decide a entrare in Ospedale; passa al Turno annesso all'Istituto di Patologia Medica la sera dell'11-VI.

Esame obbiettivo: Individuo di gracile costituzione con sviluppo scheletrico regolare. Cute e mucose visibili pallide. La cute è ben sollevabile in pieghe, con pannicolo adiposo scarso. Masse muscolari ipotoniche e ipotrofiche. Non si notano lesioni di alcun genere a carico della cute e delle mucose. Piccole ghiandole si palpano al collo, nelle fosse sopraclavicolari, all'ascella e agli inguini.

Al momento dell'esame temperatura ascellare 37,5, Polso 86 con qualche extrasistole, molle, piuttosto piccolo. Respiro 20. Decubito indifferente, Pmx 95, Pmn 50 (Riva-Rocci).

Niente di notevole a carico della testa e del collo, dell'addome e degli arti.

Torace: si presenta leggermente appiattito. Fosse sopra e sottoclavicolari profonde, spazi intercostali assai ampi.

L'emitorace sinistro è alquanto più ampio del destro ed è meno mobile.

Fremito vocale tattile diminuito a sinistra al di sotto della spina della scapola.

Alla percussione si apprezza a sinistra su tutto l'emitorace ipofonesi, che in basso raggiunge l'ottusità completa. A destra piccolo triangolo paravertebrale.

All'ascoltazione: murmure vescicolare normale a destra; a sinistra il murmure vescicolare è diminuito nelle parti alte; è abolito in basso ove si ode un soffio dolce.

Area di Traube in parte occupata.

Cuore: lievemente spostato a destra.

Diagnosi clinica: pleurite essudativa sinistra di natura tubercolare.

Il paziente rimane degente nel Turno fino al 22-VII, e viene dimesso in stato di salute soddisfacente quando già da otto gioni era scomparso ogni rialzo termico.

Durante la degenza, stabilita la natura eosinofilica dell'essudato, furono praticate 7 estrazioni di liquido; i resultati degli esami su di esso e dell'esame istologico del sangue verranno esposti dopo che avrò detto delle altre ricerche istituite.

Esame delle urine: niente di notevole.

Reazione di Wassermann: negativa.

Reazione di Weimberg-Ghedini: negativa.

Sieroagglutinazione per i b. del tifo-paratifo A e B e per il micrococco di Bruce: negativa.

Esame batteriologico del sangue: negativo.

Esame dell'escreato (scarsissimo emesso con qualche colpo di tosse nei giorni 16-17-18-VI): non vi si notano cellule eosinofile; negativa la ricerca del b. di Koch anche coi metodi di arricchimento.

Esame delle feci ripetuto varie volte non mette in evidenza nè elminti nè loro uova.

Esame radiologico del torace: versamento pleurico a sinistra che raggiunge quasi la spina della scapola. A destra ombre ilari accentuate fortemente con presenza di numerosi noduli. La trama polmonare è fortemente accentuata in tutto il parenchima visibile.

L'estrazione del liquido pleurico e gli esami istologici del sangue furono praticati sempre la mattina a malato digiuno.

I-1[illegible] - Puntura esplorativa: si estraggono pochi cm³ di un liquido sieroso [illegible]rmente ematico, un po' torbido. In un preparato colorito con emato[illegible] ed eosina si mette in evidenza la presenza di numerosi elementi a gra[illegible]ni eosinofile.

II[illegible] - Toracentesi: si estraggono cm³ 500 di liquido sieroso leggermente [illegible]co, un po' torbido.

[illegible] di [illegible] 1022 - Albumina (Esbach) 35 ‰ - Rivalta positivo.

E[illegible] istologico: è stato praticato sul sedimento ripetutamente lavato con [illegible]ne fisiologica; colorazione col metodo May-Grünwald-Giemsa.

[illegible]irca l'[illegible]mento risulta costituito da cellule di rivestimento della sierosa, da e[illegible]ili, da emazie, da linfociti, da polinucleati.

[illegible]roporzione su 100 elementi è la seguente:

[illegible]le di rivestimento 63; Eosinofili 22; Emazie 12; Polinucleati neutrofili 1 [illegible]infociti 2.

Cellule di rivestimento della sierosa: sono elementi lamellari a contorno poligonale o rotondeggiante, con protoplasma abbondantemente basofilo, in diversi elementi vacuolizzato. Il nucleo rotondo quasi sempre eccentrico si presenta colorito in violetto: la cromatina è disposta a sottile reticolo. Ben visibili i nucleoli (2-3) coloriti in bleu: in qualche nucleo invece dei nucleoli si osservano dei vacuoli nucleolari.

Queste cellule si presentano isolate (e allora in alcuni casi si possono notare sfrangiature sul contorno) oppure unite a formare delle falde. In qualche elemento molto voluminoso si notano due nuclei.

Gli elementi sono dotati di modica attività fagocitaria; nel protoplasma di alcuni di essi si vedono infatti granulazioni eosinofile, qualche emazia in via di digestione, residui nucleari.

Tale l'aspetto degli elementi ben conservati, che in questo campione risultano essere i più. Altri presentano fatti degenerativi a carico del nucleo (frammentazione della cromatina, cariolisi) e del protoplasma (acidofilia a chiazze o diffusa, disfacimento del corpo cellulare con fuoriuscita del nucleo).

Eosinofili: il volume degli elementi a granulazione eosinofila è vario: in qualche caso uguale a quello degli eosinofili del sangue, in altri casi maggiore o minore. Di essi alcuni hanno le caratteristiche dei comuni eosinofili ematici, altri mostrano differenze che riguardano sia il nucleo, che le granulazioni.

I primi per lo più presentano nucleo bilobato: fra due lobi si vede spesso un altro lobo un po' più piccolo. Qualche esemplare ha il nucleo a ferro di cavallo. Il nucleo di colore violaceo presenta una trama cromatica grossolana. Le granulazioni eosinofile che infarciscono il protoplasma si presentano grosse di colorito rosso brillante.

Altri elementi presentano nucleo fortemente rigonfio, scarsamente colorito con intorno un alone di granuli acidofili; a causa del rigonfiamento, il nucleo assume spesso l'aspetto tondeggiante, ma di solito è ancora possibile distinguere la lobulatura.

In un terzo gruppo il nucleo si presenta uniformemente e intensamente colorito in bleu: in alcuni si distingue assai bene la lobulatura o il ferro di cavallo come negli elementi normali, in altri si nota un ravvicinamento delle parti che possono giungere a toccarsi e a perdersi in una massa unica tondeggiante. Le granulazioni non assumono più il colorito rosso brillante sibbene un colore mogano e tendono ad unirsi in modo da perdere la loro individualità sino a fondersi in una massa unica. Così certi elementi resultano di un nucleo piccolo tondeggiante a cui sta aderente una masserella semilunare di colore mogano.

In questo campione predominano gli elementi normali o poco diversi da essi: scarsi quelli dell'ultimo tipo.

Col liquido pleurico si praticano culture su vari terreni: rimangono sterili.

Si iniettano tre cavie: una muore subito dopo l'iniezione, le altre due rimangono sane.

Esame emocromocitometrico: Globuli rossi 3.800,000; G[illegible] bianchi 5,000; Emoglobina (Sahli) 60; Valore globulare 0,79.

Formula leucocitaria: Granulociti: neutrofili 67; eosinofili [illegible] [illegible]fili 1; Mononucleati 8; Linfociti 17.

I globuli rossi non presentano alterazioni degne di nota.

Gli eosinofili di tipo maturo sono in tutto normali.

III-22-VI - Puntura esplorativa: siero citrino leggermente torb[illegible]

Esiste un lieve predominio degli eosinofili sopra le cellule [illegible] vestimento; poche emazie, qualche linfocito e qualche neutrofilo: si [illegible] inoltre in molti campi microscopici vari elementi a granulazioni baso[illegible]

Sui caratteri delle cellule di rivestimeno e sugli eosinofili poc[illegible] è da dire. Delle prime molte sono in preda a fatti degenerativi. Dei seco[illegible] pochi hanno aspetto normale; molti presentano nuclei tondeggianti unifo[illegible]mente coloriti in bleu scuro con granulazioni agglutinate di color rosso [illegible]gano. In vari elementi nella massa nucleare è possibile distinguere la divisione in lobi; in altri il nucleo è ridotto al volume di quello di un linfocita.

Gli elementi basofili hanno un nucleo tondeggiante colorito in azzurro chiaro poco visibile per la presenza di grosse granulazioni colorite in bleu.

IV-25-VI - Puntura esplorativa: liquido leggermente ematico.

Pochi elementi eosinofili di tipo normale. Aumento dei basofili. Emazie piuttosto numerose.

Esame del sangue: Formula leucocitaria: Granulociti: neutrofili 69; eosinofili 7; basofili 0; Monociti 7; Linfociti 17.

V-27-VI - Toracentesi di 500 cm³ liquido citrico leggermente torbido.

Cellule di rivestimento ed eosinofili in proporzioni quasi uguali.

Cellule di rivestimento fortemente alterate; pochissimi eosinofili di aspetto normale; la maggior parte presentano quelle trasformazioni a carico del nucleo e delle granulazioni più sopra esposte nella forma più avanzata.

Presenti basofili, qualche neutrofilo e linfociti e emazie.

VI-5-VII - Puntura esplorativa: pochi cm³ di liquido torbido in cui si vedono poche cellule di desquamazione fortemente alterate e pochi eosinofili.

Esame del sangue: Formula leucocitaria: Granulociti: neutrofili 77; eosinofili 5; basofili 0; Mononucleati 7; Linfociti 11.

VII-8-VII - Puntura esplorativa: non si vedono più eosinofili.

Esame emocromocitometrico: Globuli rossi 3,300,000; Globuli bianchi 7,000; Emoglobina (Sahli) 40; Valore globulare 0,43.

Formula: Granulociti: neutrofili 70; eosinofili 2; basofili 0; Mononucleati 10; Linfociti 18.

Il 27-VII-28 rivedo il M. in buone condizioni di salute.

Formula leucocitaria: Granulociti: neutrofili 56; eosinofili 4; basofili 0; Mononucleati 9; Linfociti 31.

Alla esposizione dei reperti patologici credo opportuno aggiungere qualche parola di commento in specie per ciò che riguarda le cellule del rivestimento della sierosa e degli eosinofili. Ho preferito di sostituire il termine di cellule di rivestimento della sierosa a quello generalmente usato, di endotelio, e questo per esattezza in quanto che se le cellule che rivestono la sierosa pleurica (come del resto la peritoneale, la pericardica, la vaginale del testicolo, ecc.) sono in tutto simili alle endoteliali da queste diversificano per l'origine embriologica; le prime sono di origine mesodermica, le seconde di origine mesenchimale, onde le prime costituiscono una varietà di epitelio (epitelio pavimentoso semplice), mentre le seconde fanno parte del connettivo (Chiarugi).

Che le cellule di rivestimento prendano parte della costituzione della formula citologica dei versamenti pleurici (quale che sia la loro natura) è noto, ed è noto pure che in certi casi questi elementi predominano su tutti gli altri.

Riprendendo un concetto già espresso da Malloizel credo anch'io che la presenza di gran numero di cellule di rivestimento non sia dovuto a un fatto desquamativo puro e semplice, espressione di morte cellulare, ma sia la conseguenza di una attiva proliferazione.

Ho già riferito in un'altra parte del lavoro l'opinione dello stesso Autore circa l'origine da cellule del connettivo di una parte almeno di questi elementi. Tale fatto non è senza importanza anche rispetto all'eosinofilia, perchè la reazione istiocitaria di cui esso sarebbe espressione potrebbe collegarsi alla produzione degli eosinofili.

Nell'esame dei miei preparati peraltro non ho notato elementi con caratteri tali da poterne stabilire l'origine istioide: ritengo che le cellule da me osservate sieno da attribuirsi tutte alla categoria di quelle del rivestimento.

Per ciò che riguarda gli eosinofili voglio richiamare l'attenzione sopra

le forme differenti dagli omonimi granulociti del sangue. I vari aspetti di tali forme come ho lasciato intendere nella descrizione citologica, ritengo sieno espressione di fatti degenerativi a carico del nucleo e delle granulazioni. Così a seconda che il nucleo cade in preda a rigonfiamento e cariolisi si presenta grosso vescicolare e poco colorito, se invece si raggrinza e diventa picnotico i vari lobuli tendono a riunirsi e finiscono col formare un corpicciolo rotondeggiante intensamente colorito (tipo pseudo-linfocitico di Pisani).

Nei miei preparati ho distinto benissimo le forme di transizione fra gli elementi normali e quelli giunti al grado più avanzato di alterazione.

Non è di piccola importanza la giusta interpretazione di queste forme degenerative, che possono esser confuse con elementi a nucleo rotondo di tipo mielocitico: di forme chiaramente mielocitiche, alla cui presenza certi Autori danno grande valore come prova dell'origine locale degli eosinofili, non ho avuto occasione di riscontrare nei miei preparati. Ho veduto invece qualche metamielocita.

Poche parole sopra le trasformazioni da me notate nelle granulazioni eosinofile. Nella permanenza in seno all'essudato l'alterazione di queste è rivelata dalla modificazione della colorabilità e dall'agglutinazione. Mentre negli elementi ben conservati le granulazioni assumevano sotto l'azione dell'eosina il colorito rosso vivo caratteristico, nelle forme alterate il colore virava al rosso mogano; di più perdendo la loro individualità le granulazioni si fondevano sino a costituire una masserella compatta. Escludo che questo aspetto sia dovuto a difetto di preparazione, perchè accanto a forme normali ho potuto vederne di fortemente alterate.

All'eosinofilia pleurica si accompagnò una modica eosinofilia ematica. I granulociti eosinofili del sangue non presentavano alcunchè di notevole.

*
* *

Se esaminiamo le varie teorie formulate per spiegare l'origine locale dell'eosinofilia pleurica, si constata che molte si trovano in piena contraddizione colle moderne vedute ematologiche universalmente ammesse. Così è assurdo far derivare i granulociti eosinofili da altri elementi già differenziati (granulociti neutrofili, linfociti, endoteli), come è inammissibile attribuire alle granulazioni eosinofile origine degenerativa o fagocitaria. Se anche si può dimostrare che nel corso di processi degenerativi o fagocitari si ha la produzione di granulazioni con speciale affinità per i colori acidi d'anilina, non per questo è giustificato applicare ad esse la denominazione di eosinofile nel senso di granulazioni α. Queste sono da considerare differenziazioni protoplasmatiche con particolari proprietà biologiche (poco note per ora) in cui l'affinità per i colori acidi è solo un carattere grossolano che ci permette di distinguerle da altre granulazioni di elementi simili.

Esami citologici accurati dei liquidi eosinofili hanno permesso d'altra parte di riconoscere la vera natura di certe forme che male interpretate dai

più vecchi Autori erano state credute elementi di varia specie trasformati in eosinofili.

Così ad esempio i linfociti a granulazioni eosinofile non sono che eosinofili veri in cui il nucleo per fatti di picnosi si è ridotto simile a quello di un linfocita, come ha riconosciuto Pisani che li ha chiamati eosinofili veri tipo pseudo-linfocitico. Affini ad essi sono i corpuscoli eosinofili di Petzetakis rappresentati da masserelle di granuli eosinofili senza nucleo o con scarsi residui nucleari.

Sopra tali teorie ormai sorpassate è inutile spendere altre parole. Merita invece trattenersi sugli aspetti moderni della questione dell'origine locale degli eosinofili che deve ricercarsi nell'attività di speciali cellule dei connettivi, gli emoistioblasti.

Fa d'uopo ricordare a questo punto che le cellule eosinofile costituiscono un componente normale del connettivo; si trovano numerose in certi animali (cavia); nell'uomo sono abbastanza numerose nella sottomucosa dell'intestino, scarse altrove. Anche per queste v'è discussione se provengono dal sangue o sieno di origine locale. Non mi risulta in che proporzione le cellule eosinofile si trovino nei connettivi pleurici; comunque è da escludersi che l'eosinofilia delle raccolte pleuriche possa dipendere unicamente dal passaggio in essa di cellule già esistenti. Se gli eosinofili hanno origine locale è necessario ammettere una neoproduzione di essi *in situ*.

Dal lato teorico la questione può considerarsi risolta colla scoperta degli emoistioblasti. Ma nel caso speciale si hanno dati per ammettere una neoproduzione di eosinofili nel connettivo pleurale? Se questo fenomeno avviene mi sembra logico pensare che di questa attività granulocitologica si debba avere una documentazione.

Nelle malattie in cui si verifica un risveglio di attività emoistioblastica nei connettivi e cioè nelle leucemie granulocitiche sono state dimostrate in circolo delle forme particolari che hanno permesso appunto di identificare la derivazione istioide. Le caratteristiche di questi elementi si riferiscono al corpo cellulare che si presenta lamellare, spesso fornito di prolungamenti, contenente granulazioni e filamento azzurrofili e al nucleo costituito da una rete a grosse maglie. Tali caratteristiche si conservano in tutti gli stadi di evoluzione granulocitica.

Ora consultando i lavori più recenti in cui si sostiene l'origine istioide degli eosinofili pleurici non si cita nessun reperto del genere, nè io ho potuto riscontrare niente di simile nel mio caso personale.

Ci sono le già ricordate osservazioni del Petzetakis sulla genesi degli eosinofili da mononucleati a tipo endoteliale che potrebbero far pensare a un errore di interpretazione di questo Autore fra endoteli e cellule istioidi in evoluzione granulocitica.

L'esistenza però di potere fagocitario nelle cellule del rivestimento sieroso che di frequente presentano nel loro protoplasma granulazioni eosinofile più o meno numerose, rende assai dubbia ogni conclusione in tal senso.

Si potrebbe obiettare che se l'evoluzione dell'emoistioblasto verso il granulocita eosinofilo avviene attraverso la fase emocitoblastica, non c'è da aspettarsi certo di incontrare delle forme a carattere istioide. Ma conviene ancora domandarsi se con un attivo processo di neoproduzione di cellule eosinofile nei tessuti attraversati dalla corrente umorale che si versa nel cavo pleurico non dovrebbero essere trascinati in esso degli elementi immaturi in numero più o meno grande. A questa evenienza hanno certamente pensato gli AA. che credono documentata l'origine locale degli eosinofili dal reperto di elementi a tipo mielocitico. Questo reperto però è ben lontano dall'assumere il significato voluto dagli AA.

Anzitutto la presenza di mielociti non è fatto costante: nel mio caso non sono riuscito a vederne alcuno; al più ho riscontrato qualche metamielocita.

D'altra parte se le condizioni per la penetrazione in circolo di elementi immaturi esistono in caso di genesi locale perchè si ritrovano solo i mielociti e non altre forme immature?

Si aggiunga che la presenza di mielociti può benissimo spiegarsi ammettendo la provenienza midollare, a cui necessariamente bisogna rivolgersi una volta negata l'origine locale che nei fatti non trova alcuna giustificazione.

Lo stimolo eosinotattico positivo provoca un afflusso nel sangue di elementi eosinofili del midollo che ne contiene in gran numero e che può provvedere alla riproduzione e maturazione loro in via del tutto normale dato che ciò rientra nelle sue funzioni specifiche.

E siccome nel midollo osseo gli elementi eosinofili sono contenuti normalmente allo stato di mielocita non è strano che in caso di un affrettato richiamo nel sangue essi debbano passarvi senza poter raggiungere la completa maturazione e come tali essere trasportati alla pleura.

Le obiezioni fatte contro l'origine mielogena in base ai casi nei quali non concomita alla eosinofilia pleurica quella ematica oppure ai casi nei quali quest'ultima è comparsa dopo un certo tempo quasi fosse un fatto secondario, non hanno una consistenza molto solida.

L'eosinofilia del sangue, che pure in moltissimi casi è stata riscontrata, può mancare se l'azione eosinolattica positiva esercitata a livello della pleura è tanto energica per cui i granulociti nel passaggio in essa vengono prontamente trattenuti, e d'altra parte comparire secondariamente quando lo stimolo eosinolattico venga a diminuire.

L'origine mielogena della eosinofilia pleurica attraverso la corrente sanguigna è dunque più accettabile dell'origine locale, impregiudicato restando il principio teorico della capacità dei connettivi a generare cellule del sangue, eosinofili compresi.

*
* *

Poche considerazioni sulla etiologia.

Ho detto nella prima parte del lavoro come a spiegare particolari forme di eosinofilia pleurica sia stata formulata una teoria nervosa e una teoria anafilattica da tubercolina.

Nè l'una nè l'altra possono certamente generalizzarsi sia pure colle dovute modificazioni.

Allo stato attuale delle nostre conoscenze inserendo il fatto speciale della eosinofilia pleurica nel quadro più ampio dell'eosinofilia sia generale che locale, meglio risponde la spiegazione proposta da Ehrlich e confermata da numerosi Autori secondo la quale l'azione eosinolattica positiva viene esercitata da prodotti di disintegrazione della molecola proteica.

Di recente Battaglia studiando l'eosinofilia locale nei carcinomi avrebbe identificato la sostanza positivamente eosinolattica nell'acido lattico.

Già Ehrlich aveva sostenuto che le sostanze eosinolattiche positivamente derivano in modo particolare dalle cellule epiteliali e questa ipotesi ha in proprio favore nel campo della patologia umana la constatazione frequente di eosinofilia generale e locale nelle malattie in cui l'elemento epiteliale è leso (malattie della pelle, del tubo digerente ecc.).

D'altra parte Battaglia attribuisce la formazione dell'acido lattico alle cellule del carcinoma.

Negli essudati pleurici sostanze eosinolattiche potrebbero originare dall'epitelio di rivestimento i cui elementi cadono in abbondanza in seno ai liquidi stessi.

Con ciò il problema è ben lungi dall'essere risolto.

In qualsiasi forma di pleurite prodotti di disintegrazione albuminoidea non mancano certamente, qualunque possa essere la loro origine; anche l'acido lattico, secondo Scheller, sarebbe contenuto in notevole quantità negli essudati pleurici. Come spiegare allora il non frequente reperto dell'eosinofilia?

E' necessario forse che a determinarlo concorrano particolari condizioni locali o di ordine costituzionale? Difficile è rispondere a questa domanda nella mancanza di elementi sicuri: alle osservazioni future il compito di indagare in proposito.

RIASSUNTO

L'A. trae argomento dall'osservazione di un nuovo caso di eosinofilia in un essudato pleurico (pleurite tubercolare) per discutere dell'origine degli elementi eosinofili e della etiologia della forma.

Per ciò che concerne la prima questione l'A. dopo aver eliminato tutte le teorie che sostengono l'origine locale dell'eosinofilia attraverso modalità in contrasto colle vedute moderne dell'ematologia si dichiara contrario alla genesi locale degli eosinofili anche nell'aspetto moderno di produzione emoistioblastica non trovandola giustificata da fatti desunti dalle osservazioni altrui e dalla propria; sostiene l'origine mieloide degli eosinofili.

Circa la causa dell'eosinofilia l'A. ritiene che anche in questo caso possa invocarsi l'azione eosinotattica positiva di prodotti di disintegrazione della

molecola proteica; mostra per altro l'insufficienza di questa spiegazione: indica la possibilità di chiarire i punti oscuri che ad essa si riferiscono collo studio delle condizioni locali e costituzionali che accompagnano l'eosinofilia pleurica.

Firenze, marzo 1928.

BIBLIOGRAFIA.

Avezzù. Gaz. degli Osp. e delle Clin., 1927, n. 18.
Bastai. Haematologica, 1923, p. 1.
Battaglia. Tumori, anno XIII, fasc. III.
Bine. An. Journ. of the Med. Scien., Philad., 1918.
Chiarugi. *Anatomia dell'Uomo*. Ed. Libraria, II Ediz.
Cioni. Policl., Sez. prat., 1925.
Donzello. Ibid., 1920.
Ferrata. *Morfologia del sangue*. Ed Libraria, 1912.
Franco e Ferrata. Archivio per le Scienze Mediche, Torino, 1919, n. 5.
Malloizel. Thèse, Paris, 1907.
Marchesini. Policl., Sez. prat., 1917.
Mayr. Virch. Arch. f. path. anat., 1925.
Mynard. Thèse, Lyon, 1916.
Petzetakis. Compt. rend. d. la Soc. d. Biolog., 1915.
Id. Soc. méd. d. hôp. de Paris, 1916.
Id. Compt. rend. d. la Soc. d. Biolog., 1918.
Id. Paris Méd., 1926, n. 31.
Pisani. Haematologica, 1921.
Poge. Lancet, 1920.
Policard e Phelip. Presse Méd., 1915.
Id. Id. Gaz. des hôp., 1919.
Sabrazès. Gaz. hebd. d. Soc. méd. d. Bordeaux, 1917.
Widal e Ravaut. Soc. de Biolog., 1909.

Roma, 1929 - Stab. Tip.-Lit. Armani di M. Courrier. V. Ascoli, dir. e resp.

Anno XXXVI Roma, 1° Luglio 1929 Num. 7

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

La malattia delle Ande [1]

(Sindromi eritremiche)

Prof. Carlos Monge

della Facoltà di Medicina di Lima (Perù).

Le classiche ricerche del Mosso, che per primo intraprese lo studio dell'uomo a grandi altezze, continuate dai suoi allievi (Herlitzka, Agazzotti, ecc.) nell'Istituto « Mosso », sul Monte Rosa, hanno stabilito le caratteristiche fisiologiche dell'uomo capace di ascendere la montagna e di rimanervi per un certo tempo. Posteriormente Züntz in Teneriffa, Haldane, Henderson e Schneider in Pike's Peack, Barcroft, Binger, Bock, Dogarrt, Forbes, Harren, Meakins e Readlield nel Perù (Cerro de Pasco), hanno cercato di approfondire lo stesso argomento nei riguardi al mal di montagna ed all'acclimatazione alle altitudini. Così il Barcroft, dalla sua auto-osservazione e da quelle dei suoi collaboratori durante tre mesi di permanenza nel Cerro de Pasco (4000 m.), venne alla conclusione: « l'uomo acclimatato non ha la stessa capacità mentale e fisica a Cerro de Pasco come a Cambridge. L'uomo acclimata-

(1) Le ricerche che hanno servito di base al mio studio sulla Malattia delle Ande, sono state eseguite (1927) durante la spedizione appositamente organizzata e finanziata dalla Facoltà di Medicina di Lima (Perù), con la collaborazione dei dottori Enrique Encinas, Cesar Heraud e Alberto Urtado, membri della stessa Facoltà, ad Oroya (3500 m.), a Morococha (4500 m.), a Santa Lucia e a Puno (4000 m.) dove vive una popolazione stabile di 16.000 abitanti.

to veramente non esiste. Ogni persona nell'altezza ha una ristretta capacità fisica e mentale. Per uomo acclimatato si potrebbe intendere quello che rappresenta una capacità meno ristretta e che domanda meno alla sua riserva. In riposo, esso si presenta come un soggetto nel piano, però il lavoro sempre lo affatica più presto che sulla pianura ». Ora mi sembra che queste conclusioni del Barcroft non siano del tutto giustificate, essendo basate unicamente sull'esperimento protratto per soli tre mesi. Tutto al più egli avrebbe potuto parlare di adattamento. L'uomo acclimatato all'altezza, *sensu strictiori*, è quello che per influenze ancestrali ha le caratteristiche morfologiche e fisiologiche ereditarie della sua razza e che tuttavia ha una capacità fisica e mentale non differente dall'uomo della pianura. Di tali uomini ne esistono in numero di sei milioni negli Altipiani delle Ande. Vi si trovano città, come La Paz, a 4000 m. d'altezza (100.000 abitanti), Arequipa, a 2500 m. (50.000 abitanti), Cuzco, a 3500 m. (35000 abitanti) ecc. ecc. Nel Perù, dove io ho studiato questo argomento, 3.000.000 d'abitanti vivono ad altezze fra 2500-5000 m. e vi sono stabiliti da un'epoca preistorica.

L'uomo delle Ande corrisponde a un tipo antropologico che non si trova in nessun'altra razza. Egli ha il torace di un atleta, ma gli arti corrispondono ad una persona di bassa statura. Tali uomini sono capaci di un lavoro fisico molto considerevole; basti dire che a 5000 m. essi lavorano come minatori, producendo lo stesso rendimento dei minatori della costa. La maggior parte lavora nei campi come pastori, e non di rado il loro cammino giornaliero supera i 50-60 Km., che fanno in linea retta, ascendendo e discendendo le montagne senza risparmiarsi. Nelle manovre militari del 1927 ho veduto 4000 soldati di razza autoctona manovrare tra 4000-5000 m., per molti giorni, senza ricorrere alla marcia a zig-zag nell'ascensione della montagna e senza presentare alcun sintomo o disturbo. Il loro apparato respiratorio è adatto per la vita di montagna: hanno, difatti, torace ampio con le costole a direzione non obliqua come accade nell'europeo, ma piuttosto orizzontale. La loro capacità vitale è superiore a quella ordinaria, forse per una attività più differenziata delle cellule degli alveoli polmonari alla funzione della ematosi e per l'aumento a più di 6.000.000 degli eritrociti con un tasso alto di emoglobina. La saturazione del sangue arterioso dell'uomo delle Ande è solo di 84 invece di 95, saturazione arteriosa dell'uomo del piano. Ma, per stabilire l'equilibrio biologico dell'organismo, l'uomo delle Ande aumenta la quantità dell'emoglobina. Inoltre, le ricerche eseguite dal mio collaboratore Hurtado dimostrano che l'uomo delle Ande consuma meno della metà di ossigeno che l'uomo della pianura, anche se quest'ultimo sia apparentemente acclimatato. Dal punto di vista psicologico il peruviano della montagna non presenta caratteristiche speciali nè differenze inerenti alla razza.

Oltre all'acclimatazione congenita vi è quella acquisita, cioè quella che acquistano più o meno precocemente, sempre previo un periodo di adattamento, alcuni soggetti che dalla pianura passano a vivere nella montagna. L'adattamento s'inizia con una tappa eritremica che può durare per giorni, mesi e per fino anni. Anche nei casi di apparente acclimatazione immediata si presenta un momento di *eritremia fisiologica;* intendendo il termine eritremia

non solo nel senso ristretto della reazione sanguigna, ma in *sensu latu* dell'insieme dei meccanismi fisici, mentali, metabolici, ecc. dell'adattamento.

Ecco perchè l'affermazione del Prof. Barcroft « che l'uomo acclimatato non esiste », esatta rispetto alla sua breve autosservazione, ci sembra poco giustificata, e perchè crediamo inesatta l'interpretazione che egli dà dei fatti da lui osservati. Infatti, secondo le mie osservazioni, per arrivare ad una completa acclimatazione occorre un periodo di adattamento di mesi e financo di molti anni, durante i quali il soggetto fa una vita o si crede pressochè normale mentre, ma, in realtà, il suo rendimento lavorativo e la sua attività fisio-psichica sono minori che in pianura. Durante questo lungo periodo di adattamento ho potuto dimostrare una sintomatologia eritremica mite, molte volte subdola, assolutamente ignorata dal paziente. Si tratta, come ho dimostrato nel mio lavoro del 1927 (2) di una nuova forma morbosa (*mal di montagna prolungato*) consistente in una eritremia discreta a lungo decorso. Ora, siccome questa forma morbosa confina con lo stato di salute, è stata considerata, a torto, come caratteristica dell'uomo acclimatato.

Oltre a questo stato di adattamento incompleto ho potuto dimostrare che l'acclimatazione congenita o acquisita può, ad un dato momento, scomparire. Allora sopravviene uno stato caratterizzato da globale indebolimento fisico e mentale, da eritremia lieve, da subdola, ecc., cioè dalla stessa sintomatologia del « *mal di montagna prolungato* » per inadattamento.

Infine ho trovato forme di inadattamento e di perdita di acclimatazione progressiva che conducono alla morte e che clinicamente sembrano forme di *eritremia vera*.

Riassumendo, nell'alta montagna si può osservare:

L'acclimatazione	ereditaria	?
	acquisita	Eritremia fisiologica
Perdita della acclimatazione e inadattamento	leggero	Eritremia lieve
	definitivo	Eritremia grave
Inadattamento	acuto	Eritremia acuta (mal di montagna)

All'insieme delle forme lievi e gravi di eritremia dell'altitudine da perdita dell'acclimatazione o di inadattamento ho creduto di dare il nome di malattia delle Ande, *locis causae*.

Basterà dire brevemente della sindrome acuta, ossia il mal di montagna, già ben noto e studiato da molti autori, e sulla sindrome lieve di eritremia delle altitudini, che in ultima analisi non è altro che il periodo iniziale dell'eritremia grave. Sarà necessario invece soffermarci su quest'ultima sindrome grave non ancora descritta prima delle mie ricerche.

Sindrome acuta di eritremia delle altitudini.

Il *mal di montagna in riposo* da me osservato nei soggetti che in treno ascendono in 12 ore a 5000 metri, si manifesta con indebolimento fisico e

mentale, aspetto eritrocianotico del viso, policitemia, dilatazione della rete capillare superficiale, dolori nelle ossa, disturbi visivi e auditivi, stato di inerzia, apatia seguita prima da uno stato stuporoso e infine dalla sonnolenza e dal coma finale, ecc. Clinicamente tale quadro morboso è esattamente eguale a quello che presentano gli eritremici gravi.

Sindromi lievi di eritremia delle altitudini (Mal di montagna prolungato).

Alcuni soggetti che arrivano per la prima volta ad una certa altitudine, non si adattano immediatamente alla vita di montagna e presentano una sindrome in certi casi subdola, più evidente in altri, caratterizzata da indebolimento fisico e mentale, da facile stanchezza nel cammino senza insufficienza del miocardio, colorito eritrosico che diventa cianotico al minimo sforzo. cefalea dopo qualsiasi lavoro, anche nei casi di semplice concentrazione mentale, tendenza alla sonnolenza interrotta da affanno respiratorio che desta l'ammalato, respirazione periodica, respirazione cosciente, congestione delle mucose oculari, nasali e orali, piccole epistassi, voce afona, bronchite, dolore delle ossa, dimagramento e policitemia.

Nei casi più lievi il soggetto si crede acclimatato e continua nelle sue occupazioni, ma è incapace di fare lo stesso lavoro fisico e mentale che faceva in pianura. Questi malati, se scendono in città di altitudine minore per consultazioni, vedono sparire tutti i sintomi non appena giunti.

Se la malattia progredisce insorgono nausea, vomito, giramenti di testa, vertigini, diminuzione dell'acutezza visiva. L'infermo deve interrompere la sua lettura, perchè la vista gli si annebbia. Sopravvengono paracusie (ronzio): il paziente si rende conto che lentamente, in mesi od in anni, la sua capacità e idoneità al lavoro vanno esaurendosi, pur avendo periodi in cui le sue condizioni spontaneamente migliorano. In questo stato può durare per dieci o venti anni.

Interessante è il fatto che analoghe manifestazioni si riscontrano in alcuni residenti acclimatati alla grande altitudine da molti anni ed anche in alcuni indigeni che mai hanno lasciato quei luoghi. Questa perdita dell'acclimatazione si sviluppa in residenti o negli indigeni dopo i quarant'anni; quando si manifesta nei bambini, la malattia ha un carattere famigliare ed ereditario. Questa forma della malattia permette al paziente di fare una vita pressochè normale per parecchi anni.

Tanto nel caso di inadattamento quanto in quello di perdita dell'acclimatazione, l'esame ematologico dà una cifra che si aggira su 7.000.000 di eritrociti. Però ho trovato due casi in cui il numero non sorpassava i 5.500.000, nonostante si trattasse di malati che avevano una sintomatologia tipica. Il numero dei leucociti, a volte, è leggermente aumentato, ma può rimanere anche normale. Il tasso emoglobinico è uguale a 110-120. La formula leucocitaria dimostra una reazione monocitica lieve. Varie volte ho visto, senza relazione alcuna con la gravità del caso, nel sangue periferico, dei macrofagi in discreto numero. In un caso la quantità di bilirubina era 1.617. Il *Ph*, come media di 5 osservazioni, fu di 7,48 (Ph normale nell'altitudine è 7,45, metodo colorimetrico, media di 22 osservazioni). Il metabolismo basale, studiato dal

mio collaboratore Hurtado (3) in dieci casi, era normale in sette, mentre in altri tre rispettivamente era 31, 27, 36. Hurtado, inoltre, in quattro casi di *mal di montagna in riposo* consecutivo all'ascesa in treno a 5000 m., riscontrò una media di 26 in contrapposto ad una media di 2, trovata in 69 individui normali, acclimatati e nativi. Sarebbe molto difficile spiegare questo comportamento del metabolismo basale. Hurtado crede che si tratti di un fenomeno compensatore.

Questa sindrome discreta evolve rapidamente verso la guarigione, non appena il paziente scende sulla pianura. Però se egli rimane o ritorna alla montagna, tutti i sintomi si agravano e appare la terza forma clinica che è la più grave.

Sindrome grave di eritremia delle altitudini. — In questa forma il malato, allo stato di riposo pare « *illuminé* » e diviene rosso-violaceo al mini-

FIG. 1.

mo sforzo. Questo ben noto aspetto eritremico risalta, dato il colore bruno della razza, nelle mucose, meglio ancora che nella pelle (fig. 1). Negli individui di razza bianca, invece, è più evidente nel viso, nelle orecchie, nel naso. nelle mani. Nei casi più gravi si vedono le sclerotiche fortemente iniettate; gli occhi lacrimosi si nascondono dietro le palpebre gonfie e violacee, il viso

talvolta appare di colore bleu-violaceo, quasi nero, da ricordare quello dell'asfissiato; le mucose nasali e orali prendono un color rosso vinoso; le epistassi sono frequenti; l'afonia è di regola; la lingua è ingrossata, piena di sangue con le papille prominenti e riempie la cavità orale. L'espressione d'insieme del viso è caratteristica. La pelle del corpo diventa secca mentre le mani e la fronte si coprono di sudore nonostante il rigore del clima locale. Le mani diventano turgide e succulente, le vene del dorso di esse si gonfiano e le dita assumono la deformità così detta a bacchetta di tamburo (fig. 2). Le

Fig. 2.

unghie si presentano ispessite, opache, striate verticalmente col letto sotto ungueale estremamente cianotico. Un aspetto analogo presentano le dita dei piedi: l'alluce ha la sua estremità notevolmente ingrossata e l'unghia voluminosa (fig. 3).

Il torace è ampio di aspetto enfisematoso. La marcia è lenta, il malato è obbligato a fermarsi per riprendere fiato. Il soggetto dà l'impressione di un vecchio enfisematoso, pletorico, che cammina penosamente. Egli accusa una estrema debolezza che non gli permette più di lavorare e una marcata tendenza alla sonnolenza. Non è raro, infatti, trovarlo in uno stato di lieve sopore senza manifestare per l'intero giorno alcun bisogno di prendere alimento. Destato e scosso si lamenta di un malessere generale e di uno stato di angoscia e frequentemente accusa senso di vuoto, vertigini ed anche svenimenti; se fa un minimo sforzo, inoltre, è preso da nausee e vomiti. Così la sua attività ogni giorno diviene sempre più ristretta. A volte, all'improvviso, cade in coma, rimanendo così due o tre ore, finchè poco alla volta torna nella sua misera condizione antecedente. Nell'ultimo periodo della malattia il paziente rimane nel coma precursore della morte.

Apparato digestivo. — In generale, più che anoressia, si riscontra impossibilità di nutrirsi, perchè il senso di malessere aumenta sempre più mentre avviene l'ingestione dei cibi e durante il processo digestivo. Il paziente accusa sensazione di asfissia nel momento della deglutizione e gastralgie. Il vomito, la diarrea, alternata con la costipazione, sono frequenti.

Apparato respiratorio. — Il malato vive in uno stato di incompleta ematosi con dispnea incessante. Il torace, come si è già detto, prende la forma del torace enfisematoso. La capacità vitale diminuisce. Vi è afonia, tosse, bronchiti frequenti, emottisi discrete. Ho visto processi congestivi polmonari, emottoici, senza febbre o subfebbrili, avviarsi rapidamente alla guarigione quando il malato discendeva al piano, salvo a recidivare col ritorno sull'altipiano.

Apparato circolatorio. — Nella generalità dei casi non si trovano lesioni cardiache. E' costante uno sdoppiamento del secondo tono, specie sul focolaio della polmonare; però con il progresso della malattia sopravvengono fenomeni di insufficienza cardiaca. In un caso ho osservato sintomi anginoidi quando il malato tentava di salire una collina: sintomi che scomparivano ap-

FIG. 3.

pena egli si fermava. Continuando a salire, invece, sopravveniva obnubilamento della vista e caduta per terra con perdita totale della coscienza. Questi disturbi, però, non vanno confusi con quelli di *insufficienza cardiaca dell'altitudine* senza eritremia, forma clinica distinta, come altrove ho dimostrato, dalla malattia di cui ora mi occupo. La tensione arteriosa al Pachon, oscillava sempre intorno ai limiti normali.

Vasi sanguigni. — Il fenomeno della dilatazione generale dei vasi capillari della cute e delle mucose è uno dei fatti più caratteristici anche di questa speciale eritremia, in cui vi è anche pletora sanguigna. Questi due fatti sono causa di numerosi disturbi (impossibilità di leggere a lungo, obnubilamento passeggero della vista, cecità fugaci, sordità fugaci, epistassi, emottisi, ecc.). Alla pletora si deve anche l'abbondanza delle emorragie, in casi ferite. che d'altra parte danno al paziente una sensazione di benessere.

Milza, Fegato. — Fra i 17 casi da me esaminati, solo in 4 ho riscontrato la milza moderatamente aumentata di volume (alla percussione) ed in un caso appena era palpabile; mai una splenomegalia spiccata. In altri due casi i pazienti si lamentavano di dolori soggettivi alla regione splenica. Il fegato solo in due casi era aumentato di volume, esclusi, naturalmente, i malati affetti già da insufficienza cardiaca.

Disturbi nervosi subbiettivi. — Le parestesie e le algie accusate dai pazienti sono molto varie. Taluni infermi si lamentano di veri dolori folgoranti negli arti inferiori, altri di profondi e costanti dolori osteocopi, altri invece di dolori lombari e degli arti, di tale intensità da immobilizzarli in caso per parecchi giorni. Questi dolori possono anche scomparire improvvisamente. Ho visto in un malato una crisi dolorosa scomparire non appena egli discese in pianura, in 12 ore di treno. In alcuni soggetti si presentano cefalee periodiche o permanenti che resistono a tutti gli analgesici. In un caso la puntura lombare produsse un sollievo evidente. Il salasso sempre allevia le sofferenze dell'infermo e perciò viene praticato dagli indigeni empiricamente.

Oltre alla cefalea i pazienti accusano parestesie di vario genere e con diversa localizzazione. Alcuni avvertono come vampate al viso; altri si lamentano di una sensazione di freddo intenso. Un malato diceva che gli sembrava di sentire sulle spalle come se gli si versasse dell'acqua tiepida continuamente. Altri accusano senso doloroso alle palme delle mani ed alle piante dei piedi, come se migliaia di aghi li pungessero, oppure come se camminassero sul pietrisco. In un caso il paziente aveva la sensazione come se gli mancasse una mano, in un altro come se avesse la gamba fortemente fasciata.

Come abbiamo accennato, si può riscontrare diminuzione dell'acutezza visiva, fotofobia, obnubilamento della vista. cecità fugace. Non sono infrequenti le paracusie (ronzio), sordità fugace. Alcuni pazienti accusano paracusie varie ed anche la perdita del gusto.

All'esame obbiettivo neurologico, purtroppo incompleto, non ho riscontrato altro, salvo, in alcuni casi gravi, che ipoafia spiccata e diffusa a tutto

il corpo. Però non posso escludere che sintomi a carico del sistema nervoso si possano riscontrare ad un esame accurato.

Disturbi psichici. — Nei casi gravi è frequente un profondo cambiamento del carattere, della condotta, dell'umore e la perdita della memoria, sì che l'intera personalità psichica appare modificata profondamente. Uno dei miei pazienti, un ingegnere, presentava crisi confusionali durante le quali commetteva errori grossolani dei calcoli mentali e scritti e del disegno geometrico; però questi errori venivano riconosciuti e corretti dallo stesso paziente appena cessata la crisi. Ho notato anche una facile esauribilità dell'attenzione e della capacità al lavoro mentale. In generale, mano mano che il male progredisce, il soggetto diventa apatico, indifferente, di nulla si interessa ed, anche sapendo di poter guarire scendendo alla costa, non si decide a muoversi. E' notevole il fatto che identico stato mentale si presenta, come è noto, nel *mal di montagna* e fu osservato sperimentalmente in Cambridge dal prof. Barcroft dopo essere rimasto, egli stesso, sei giorni in una camera pneumatica. Allorquando il malato discende alla costa i suddetti disturbi mentali si dileguano rapidamente, ma egli non conserva alcun ricordo del suo stato precedente.

Capacità vitale. — Hurtado trovò come media di sei casi gravi appena 2093 c.c. per mq. di superficie cutanea, mentre la media di nove soldati indigeni normali era di 2272 c.c. Si può, quindi, considerare la diminuzione della capacità vitale come di regola in questa malattia.

Metabolismo basale. — Fu trovato dallo stesso Hurtado (3) sempre aumentato. Nel caso di cui parlerò più sotto, era + 91, pari, cioè, a quello che si riscontra nelle forme gravi di Basedow. In altri cinque casi egli trovò rispettivamente: + 33, + 28, + 25, + 24, + 9. Esiste sempre un parallelismo fra la gravità della malattia e l'aumento del metabolismo basale.

Sangue. — Lo studio del sangue mostra sempre una policitemia, che in 17 casi, da me osservati, non ha mai sorpassato i 10.000.000 per m.c. Non ho potuto, però, stabilire alcun rapporto fra la gravità della malattia e il numero delle emazie; così ho trovato casi molto gravi con policitemia inferiore a 7.000.000. Nella seguente tabella è riportata la media delle osservazioni da me fatte sul comportamento dei globuli rossi.

6 membri della nostra spedizione, poco dopo il nostro arrivo a 3500 metri	Media	7700000
4 indigeni normali	»	6900000
5 residenti da più di venti anni	»	6900000
22 eritremici (forma lieve)	»	7200000
6 eritremici (forma grave)	»	7800000

Solo una volta ho potuto osservare una anisocitosi leggera; frequentemente vi è aumento dei globuli rossi reticolati.

La quantità di emoglobina è considerevolmente aumentata, sopratutto nei casi gravi. Nel malato, la cui saturazione arteriosa di ossigeno era di 56,13, ho trovato 179 % di emoglobina, la sedimentazione sanguigna all'ema-

tocrito del 93 % e, quindi, la impossibilità di ottenere plasma. La viscosità sanguigna, in generale, è aumentata. La reazione di Van den Bergh indiretta era positiva in tre casi. Come percentuale di bilirubina ho trovato una volta 1.276 ed un'altra 1.617.

La cifra dei leucociti è leggermente aumentata in taluni casi. ma non sempre; in un caso, poi, ho trovato solo 4000 per m.c. La cifra più alta da me riscontrata fu di 11000 leucociti. Con il miglioramento del malato il numero dei leucociti torna normale. Nella formula leucocitaria predominano leggermente i monociti. Ho riscontrato macrofagi e cellule a tipo istiocitario solo in alcuni casi. E' possibile che la reazione monocitica con istiociti nel sangue circolante, la cifra un poco elevata di bilirubina e la reazione di Van den Bergh indiretta positiva, siano l'espressione di una crisi di distruzione sanguigna per bilanciare l'equilibrio emopoietico.

Il *Ph* sanguigno non presenta alcuna particolarità tranne una minima deviazione nel senso della alcalinità come accade normalmente.

In 6 membri della spedizione	Media	7,45	(in Lima 7,39)
In 10 membri acclimatati	»	7,45	
In 5 eritremici lievi	»	7,48	
In 7 eritremici gravi	»	7.46	

In un caso in stato di coma sulla montagna il *Ph* era di 7,35 dopo il miglioramento ottenuto con la sua discesa di circa 24 ore alla costa.

Saturazione di ossigeno nel sangue arterioso (Metodo Van Slyke).

In 1 membro della spedizione adattato	Media	97.04 %
In 5 abitanti nati all'altitudine inferiore a 3500 m.	»	91.25 %
In 2 abitanti nati a 3500 m.	»	84.00 %
In 1 eritremico grave, nato a 3500 m.	»	56.13 %
In 1 eritremico grave (dopo 24 ore sulla costa) . .	»	81.57 %

Queste ultime cifre sono molto istruttive, perchè, mentre permettono di vedere come, malgrado l'acclimatazione, i residenti sani vivono con una saturazione di ossigeno più bassa che sulla costa (91.25 %) e gli indigeni con una saturazione molto più bassa (84), come ha dimostrato il prof. Barcroft, gli eritremici dispongono di una saturazione di ossigeno arterioso insignificante (56.13 in un caso), compensata però dalla enorme quantità di globuli rossi e dalla loro emoglobina.

Saturazione dell'acido carbonico nel sangue. — L'acido carbonico totale del sangue fu ricercato col metodo di Van Slyke, e l'acido carbonico libero fu calcolato in funzione matematica dell'acido carbonico totale e del *Ph.*

		CO_2 totale	CO_2 libero
In 2 membri della spedizione	Media	32.15	
In 3 abitanti nati a 3500 m.	»	33.16	
In 3 eritremici	»	36.03	
In 1 membro della spedizione	»		26:00
In 2 abitanti nati a 3500 m. normali . . .	»		25.56
In 3 eritremici gravi	»		28.34

In questa tavola solo si apprezza la nota discesa nell'altitudine del CO_2 totale e del CO_2 libero, conseguenza della iperventilazione polmonare. Negli eritremici queste cifre sono più alte che nei normali.

L'inizio della forma morbosa or ora descritta è segnato, come si è detto, da un periodo, più o meno lungo, di eritremia discreta. Ma, a volte, la malattia può insorgere acutamente in forma grave dopo un'ascensione troppo rapida a maggiori altitudini, o in seguito ad uno sforzo eccessivo, ovvero per cause imprecisabili.

L'evoluzione è lenta, progressiva ed inesorabile fino alla morte se il malato non scenda alla costa, dove la guarigione avviene sempre. La permanenza anche di un mese alla costa gli permette di tornare all'altipiano e di vivervi per un certo tempo in relativo benessere; ma più o meno presto i sintomi sopravvengono nuovamente, e ancora più gravi. Tuttavia anche in questo caso la guarigione è possibile ancora con la discesa in pianura. Se il malato prova, dopo essere migliorato alla costa varie volte, di tornare in montagna, bruscamente sopravviene la sintomatologia grave del mal di montagna, spesso mortale. Purtuttavia una volta ho visto guarire uno di tali soggetti già in coma, condotto d'urgenza a Lima.

Patogenesi. — La patogenesi delle diverse forme di eritremia, come è noto, è molto discussa. Così, mentre Hirschfeld (4) ammette un processo di neoformazione di eritrociti talora conseguenza di una attività ormonica della milza, per il Ferrata (5) non si tratterebbe di una sindrome secondaria ma di una entità morbosa speciale, che ha come base anatomica una iperplasia primitiva del tessuto mieloide. Parkes Weber (6) crede che la causa dell'eritremia si trovi in uno scarso potere ossigenante della emoglobina e in una risposta eccessiva dell'attività eritroblastica. Aubertin, Mouquin e la Scuola francese pensano alla iperattività eritrocitica primitiva del midollo osseo. Il Ghiron (7) nel suo trattato recente sulle malattie del sangue distingue la *eritremia vera,* talvolta in relazione con una insufficiente funzione eritrolitica della milza, dalle *forme eritro-leuco-globulinemiche* individuali o associate, nelle quali sono in iperattività tutto o parte del sistema emopoietico.

È evidente che nessuna di queste vedute e teorie patogeniche è applicabile alla malattia delle Ande, la quale deve, a me sembra, essere connessa con una diminuzione primitiva della permeabilità polmonare, a cui consegue l'accentuazione della attività eritropoietica. In altri termini la malattia delle Ande non è una malattia primitiva del sangue, ma la manifestazione di una insufficienza respiratoria come il comune mal di montagna. Difatti il miglioramento di questi ammalati appena scendono di alcune centinaia di metri può solo spiegarsi con una causa che perturba la ematosi nelle grandi altezze. Il soggetto che sta male a 4500 metri vive abbastanza bene a 4000 m. La mia esperienza mi ha fatto costatare incredibili miglioramenti con un cambiamento di altitudine di soli 300 m. Se si trattasse di una perturbazione ormonica, non sarebbe possibile la scomparsa rapida dei sintomi con un così piccolo dislivello. In secondo luogo, la malattia è notevolmente più frequente a 4500 m. che non a 3500 m.

Harrop (8) ha dimostrato che tutti i soggetti con un coefficiente di diffu-

sione di ossigeno inferiore a 40 (metodo di Krog) soffrono del comune mal di montagna se vanno nelle altitudini, mentre coloro che hanno un coefficiente superiore a 40 si acclimatano subito. Non avendo egli incontrato nelle sue ricerche variazione della capacità media polmonare, è evidente che il coefficiente di diffusione dell'ossigeno dei suoi casi era solo funzione della permeabilità polmonare. Quantunque non abbia studiato il coefficiente della diffusione dell'ossigeno nella eritremia delle Ande, credo che si possano estendere i resultati di Harrop alle forme lievi e gravi di questa entità morbosa che infine non è che uno stato cronico e progressivo del mal di montagna. Lo stesso Harrop (9) ha visto in sette casi della comune eritremia vera, il coefficiente di diffusione dell'ossigeno era sommamente basso (solo 22); quindi si può supporre che nella eritremia dell'altitudine — tanto simile all'eritremia vera — detto coefficiente sia anche basso. Ciò significherebbe diminuzione della permeabilità polmonare.

In conclusione, nell'uomo delle Ande l'eritremia insorge per la perdita o la diminuzione della permeabilità polmonare all'ossigeno congenitamente sufficiente allo stato normale, mentre nell'uomo della pianura che va sulla montagna l'eritremia è la conseguenza del mancato adattamento del suo apparato respiratorio ai bisogni cresciuti della ematosi nell'altitudine data la deficienza della sua permeabilità polmonare, adatta tuttavia ai bisogni della pianura. Se questa ipotesi patogenetica si volesse estendere alla eritremia vera (della pianura) si potrebbe pensare che anch'essa sia legata ad una insufficienza polmonare congenita o acquisita.

Ammessa la esposta patogenesi, la spiegazione della sintomatologia della malattia descritta riesce facile ed è inutile insistere. Ci basta rilevare che la insufficienza della ematosi viene supplita dalla funzione respiratoria del sangue. Difatti la quantità di ossigeno del sangue dell'eritremico è superiore a quella dell'uomo normale, ma esso non può essere utilizzato data la sua scarsa tensione, e perciò l'ossidazione dei tessuti risulta inferiore a quella dell'uomo sano. Questa debole tensione dell'ossigeno dei capillari è uno stimolo incessante degli organi emopoietici.

Studio dell'ossigeno nel sangue di un eritremico:

	Emoglobina	Saturazione dell'O. nel sangue arterioso	Tensione dell'O. nel sangue arterioso	Ossigeno in 1 cc. di sangue	Saturaz. dell'O. nel s. venoso	Tensione dell'O. nel s. ven.
Alla costa						
Soggetto normale	100 %	97. 00%	110 mm.	0. 185	58.00%	37 mm.
In montagna						
Soggetto normale	117 »	88. 00 »	65 »	0. 216	56.00 »	36 »
Eritremico grave	179 »	56. 13 »	35 »	0. 329	45.00 »	31 »

Da questa tavola risulta che in montagna il soggetto acclimatato, grazie all'aumento della emoglobina benchè abbia una saturazione del sangue arterioso più bassa che sulla costa, ha in ogni cc. di sangue una quantità di ossigeno superiore a quella del sangue di un soggetto sulla costa. Risulta, inoltre, che la saturazione del sangue arterioso è piuttosto diminuita nelle altitudini nel residente acclimatato (88 invece di 97); però, siccome la emoglobina è aumentata (117 invece di 100) la quantità di ossigeno in 1 cc. è maggiore in montagna che non sulla costa (0.216 invece di 0.185). Ecco come i tessuti dell'organismo possono consumare anche nell'altitudine 0.07 (cifra normale approssimativa) di ossigeno, e la saturazione di 0 nel sangue venoso può rimanere uguale a quella di soggetti della costa (56-58) e, quindi, anche la tensione dell'ossigeno del sangue venoso rimanere normale (37-36). L'eritremico, la cui saturazione di ossigeno nel sangue arterioso è appena di 56, grazie all'enorme aumento dell'emoglobina (179), dispone per 1 cc. di sangue di una quantità di ossigeno (0.329) doppia di quella dell'uomo sulla costa; però, i tessuti non possono utilizzarlo, perchè, da una parte la tensione di tale ossigeno del sangue arterioso è appena di 35 mm. (quasi la metà dell'uomo sano) e, dall'altra, la tensione dell'ossigeno del sangue venoso è minima (31). Dato ciò è facile valutare che i tessuti non consumano 0.07 per 1 cc. di sangue, ma solo 0.036 dell'ossigeno che circola nel sangue, il quale non può essere fissato completamente.

BIBLIOGRAFIA.

(1) Barcroft J. *The respiratory function of the blood.* Cambridge, f. 176.

(2) Monge Carlos. *La enfermedad de los Andes.* Anales de la Facultad de Medicina de Lima, 1928 — Monge, Encinas, Heraud, Hurtado. *Estudios fisiologicos sobre el hombre de los Andes.* Anales Facultad Medicina, Lima, 1928.

(3) Hurtado Alberto. *Observaciones sobre el metabolismo basico en la altura.* Anales Facultad Medicina, Lima, 1928.

(4) Hirschfield H. *Die Polyzithemie.* Handbuch der Krankheiten des blutes und der Blutbildenden organe, 1925, f. 263.

(5) Ferrata A. *Le emopatie,* 1923, f. 166.

(6) Weber Parkes. *Polycythemia, eritrocitose, erithremia,* 1921.

(7) Ghiron M. *Le malattie del sangue.* Roma, Edit. Pozzi, 1928.

(8) Harrop. *The relation of the diffusion constant to mountain sickness.* Proceeding of the Society for Experimental Biology and Medicine, 1922, p. 279.

(9) Harrop and Heath. *Pulmonary gas diffusion in Polycythemia vera.* Journal of Clinical Investigation, aprile 1927.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. VITTORIO ASCOLI

Comportamento della "curva leucocitaria„ nelle leucemie a decorso acuto. Crisi leucolitiche spontanee e potere leucolitico del siero di sangue.

Dott. RENATO GOSIO, assistente.

È di comune osservazione riscontrare tra i sintomi ematologici dei vari tipi morfologici di leucemia, delle oscillazioni considerevoli nel numero degli elementi bianchi che costituiscono la caratteristica di ciascuna forma morbosa.

Si parla assai spesso di casi di leucemia in cui tutto il decorso è sottolineato da un numero scarso e pressochè costante di elementi, ad es. tra 15-20.000 gl. bianchi per mm^3., fino a giungere ad un reperto aleucemico, pur riscontrandosi nella formula ematologica l'espressione indubitabile di un processo atipico di formazione, con un'abnorme emissione in circolo di elementi immaturi. Altre volte ancora, chi segue fedelmente e giornalmente l'evolversi di una leucemia, osserva un aumento progressivo di leucociti ed assiste allo stabilirsi graduale del quadro leucemico: le cifre di 200.000-300.000 globuli bianchi per mm^3. costituiscono un reperto assai frequente, mentre sono state segnalate cifre di molto superiori: 670.000 gl. b. per mm^3. (Barie e Salmon), 920.000 (Thelens), 1.200.000 (Marchet e Rieux). Ma accanto ad un aumento progressivo più o meno rapido del numero dei leucociti, è possibile ritrovare una curva leucocitaria apparentemente stazionaria, od ancora ampiamente oscillante in periodi di tempo molto variabili.

Questa ultima evenienza è forse in realtà la più frequente a riscontrarsi con una osservazione clinica accurata, mentre spesso la pratica non consente di seguire passo per passo il comportamento ematologico e può nascondere al medico il reale percorso della curva leucocitaria. Potrebbe ben darsi, e l'osservazione continua dà ragione a questo modo di vedere, che molte forme descritte ad andamento piuttosto rapido ma monotono, uniformemente progressivo o stazionario a varia altezza numerica, od ancora decorrenti come aleucemiche, abbiano presentato nella loro evoluzione degli squilibri rapidi del tasso leucocitario, delle vere *poussées* leucemiche rapidamente soggiocate dai poteri difensivi dell'organismo, o delle distruzioni globulari, prontamente riparate dall'attività generatrice del tessuto patologico, che sono rimaste celate all'osservatore tra il reperto di un esame ematologico e l'altro.

E non solo il vario alternarsi della quantità numerica di gl. bianchi offre campo di discussione rispetto alla « capacità leucemica » di ciascun caso clinico, cioè rispetto alla diversa intensità funzionale del tessuto patologico nel decorso della malattia, ma anche e principalmente il fatto che queste alternative numeriche, siano esse o no provocate da un trattamento terapeutico appropriato, trova espressione in una differente morfologia degli elementi mieloidi circolanti; così studiando il sangue periferico accade di osservare, col variare del numero dei leucociti, diversi aspetti ematologici di un medesimo processo morboso che possono corrispondere a diversi stadi evolutivi e forse ad una diversa reazione dell'organismo verso la causa morbosa.

Una variabilità sì fatta nel comportamento del numero e della qualità dei gl. b. può essere influenzata ed esagerata dal trattamento della malattia per mezzo dei raggi X, quindi noi possediamo a nostro vantaggio per lo studio di queste variazioni, uno stimolo esterno che è capace di determinare dei fenomeni litici paragonabili a quelli che si verificano spontaneamente nell'andamento normale di alcune forme morbose.

L'uso della radioterapia nella leucemia cronica è ormai entrato nella pratica comune, tanto che si può ben dire che non esista leucemico diagnosticato che, quando lo consentano le condizioni ematologiche, non sia stato sottoposto ad una lunga serie di applicazioni radioterapiche. È facile constatare quindi che i raggi X a piccole dosi, producono delle leggere *poussées* di leucocitosi neutrofila cui segue una diminuzione variabile degli elementi leucemici a seconda della sensibilità del tessuto patologico; l'azione distruggitrice si esplica in particolar modo sugli elementi immaturi che si rivelano i meno resistenti all'azione dei raggi.

Non è facile rendersi conto del meccanismo di azione di queste cospicue citolisi, tanto più che una notevole riduzione del tasso leucemico può durare lungo tempo dopo il trattamento ed anche si può osservare che la distruzione cellulare si prolunghi per lunghissimi periodi, indipendentemente dall'azione diretta dei raggi. Si debbono quindi prendere in considerazione dei problemi assai discussi circa l'azione indiretta dei raggi X sui tessuti di tutto l'organismo; si è visto spesso ad es. regredire delle tumefazioni ghiandolari con la sola irradiazione splenica, dei mielomi cutanei, delle notevoli splenomegalie irradiando esclusivamente le ossa, dei tumori leucemici delle ossa craniche con irradiazione sulla regione sternale ecc. e ciò ha fatto pensare alla possibilità che l'irradiazione liberi dai tessuti delle sostanze di disgregazione che coadiuvino e continuino per lungo tempo l'azione citolitica diretta dei raggi: si intende parlare di una leucolisina da raggi, la cui azione sarebbe stata dimostrata in vivo trattando gli animali da esperimento con siero di leucemico irradiato (W. Oettinger-N. Fiessinger-Sauphar-Lindstroem) ed ancora nei leucemici con l'uso intravenoso di siero di animali ripetutamente irradiati (De Luca), ed *in vitro* con lo studio del potere leucoconservatore del siero e delle sue proprietà leucotossiche.

Ma se come sopra ho accennato non è facile formarsi un concetto preciso dell'andamento ematico di una leucemia a lungo decorso, trattata o no con la radioterapia, l'osservazione diviene sempre più difficile man mano che il quadro morboso evolve con maggiore rapidità, fino a raggiun-

gere lo stato leucemico subacuto ed acuto in cui i fenomeni ematologici si susseguono rapidi e ravvicinati, i sintomi clinici si presentano tumultuosi a tipo di malattia infettiva acuta. In questi casi soltanto l'esame del sangue il più frequentemente ripetuto può assicurarci del comportamento dell'indice leucocïtario; è necessario sorprendere il fenomeno del giorno in una malattia che decorre acutamente, essa ha delle *poussées* reattive a carico di tutti i sistemi somatici, e come si osservano degli esantemi fugaci, come esistono delle leucocitosi rapide che durano quanto un accesso febbrile per cedere il posto ad una costante leucopenia ecc. così, la osservazione clinica continua, insegna che è possibile determinare talvolta un comportamento variabile del quadro ematico leucemico, più variabile e più imponente quanto più la forma evolve ad andamento acuto.

Wasburn e Frontali hanno recentemente avuto occasione di osservare nelle leucemie infantili delle frequenti modificazioni nelle proporzioni delle cellule bianche circolanti ed io mi riferisco a variazioni ancora più intense del reperto numerico e morfologico riscontrate a breve distanza di tempo in casi di leucemia acuta osservati in adulti nella Clinica Medica di Roma durante gli anni 1926-1927 e 1928, e dei quali mi limito a fissare gli elementi che si riferiscono alla finalità dell'osservazione.

1) In una donna di 36 anni ricoverata nel marzo 1928 ed affetta da leucemia acuta a cellule embrionali, si è osservato durante la degenza clinica di circa 10 giorni, nello spazio di soli 5 giorni, un aumento progressivo del numero dei gl. bianchi da 14.000 ad oltre 50.000 il giorno prima della morte, con una formula leucocitaria pressochè costituita esclusivamente da elementi linfoidociti e scomparsa quasi totale degli elementi granulocitici salvo qualche mielocita (5 %) e qualche pol. neutrofilo (3 %). In ragione inversa si assisteva ad un alto grado di anemia con diminuzione progressiva del numero dei gl. rossi.

La grafica N. IV dimostra il quadro dell'aumento leucocitario in confronto con la rapida anemizzazione.

La diagnosi è stata confermata dal reperto anatomo-patologico.

2) In un bambino di 13 anni ricoverato il 9 maggio 1927 la leucemia ha decorso in modo acutissimo tanto che si ebbe notizia che i primi sintomi della malattia si erano iniziati soltanto circa 20 giorni prima (il 20 aprile) con febbre non molto elevata ed improvvisi fenomeni emorragici che si sono protratti con intensità varia ma sempre accentuata per tutto il decorso della malattia (manifestazioni cutanee a tipo di porpora, epistassi ripetute, petecchie e suffusioni emorragiche, diarrea sanguigna). Orbene durante i 5 giorni di degenza, il numero dei leucociti (90 % di cellule indifferenziate) non ha mai superato i 10.000 elementi mantenendosi tra 6.000 e 10.000. Questo relativo stato di leucopenia era accompagnato da intensa anemia: 1.000.000-800.000 gl. rossi, con scarsissime forme di reazione eritroblastica (grafica I).

L'autopsia fornisce il reperto caratteristico di un midollo stipato di elementi indifferenziati e dimostra nella milza e nel fegato delle piccole produzioni cellulari isolate.

Circa il reperto ematologico è impossibile dire se per tutta la durata della malattia il numero dei leucociti si sia mantenuto sempre così basso;

nulla ci può assicurare che noi ci trovassimo di fronte ad una fase aleucemica della malattia per una oscillazione terminale del valore leucocitario. La variabilità osservata in altri casi e le crisi leucolitiche che descriverò più dettagliatamente in altre due forme di leucemia acuta, dànno ragione al concetto di assoluta relatività di questa ricerca di laboratorio nelle singole fasi del decorso.

3) In un altro caso di leucemia linfatica acuta, l'osservazione ematologica durante un periodo di degenza clinica di 18 giorni (dal 30 marzo al 16 aprile 1927) fa rilevare un comportamento leucocitario ancora differente, poichè mentre nel caso I l'esito letale avviene durante una fase di massimo impulso leucocitario, e nel caso II in una costante relativa leucopenia, in questo ultimo la p. muore durante una accentuata e progressiva distruzione cellulare (grafica III).

L'inferma di 29 anni, maestra, due mesi circa prima del ricovero, avvertì una insolita debolezza progressiva, si fece leggermente anemica e riscontrò talora delle lievi elevazioni termiche. Ma i sintomi acuti intervennero solamente alla metà di marzo, consistenti precipuamente in febbri elevate precedute da brividi e dolori ossei sternali e costali talvolta violentissimi.

Premesse queste brevi notizie per fissare i limiti nei quali si è svolta la malattia, mi fermo a considerare soltanto il comportamento ematologico e particolarmente quello leucocitario durante l'osservazione di questa forma svoltasi in modo acuto in un periodo complessivo di poco più di un mese.

L'esame della grafica N. 3 acclusa è dimostrativa perchè prospetta di per sè l'andamento quantitativo dei gl. bianchi nelle sue variazioni: dopo un primo periodo di 5 giorni in cui il numero dei leucociti ha oscillato tra 152.000 iniziali ed un minimo di 140.000 notiamo una rapida ascesa del tasso leucocitario che in 6 giorni raggiunge i 250.000 elementi accompagnandosi a forte aggravamento delle condizioni generali ad apprezzabile aumento della milza e comparsa di piccole tumefazioni ghiandolari, dolenti nelle varie stazioni linfatiche, mentre prima erano scarse ed appena apprezzabili. La formula leucocitaria è così composta: linfoblasti 28 %, linfociti piccoli e medi 58 %, mielociti neutr. 8 %, pol. neutr. 6 %. A carico della serie rossa: anisocitosi, poichilocitosi, rari normoblasti. Coagulazione sulla ferita dopo 8'. Res. glob. mass. 0,52, min. 0,40.

Ma ancora più rapida a guisa di crisi, senza cause apprezzabili, nello spazio di circa 40 ore si verifica una leucolisi spontanea che abbassa il numero dei gl. bianchi a 100.000 il 16° giorno di osservazione ed ancora a 63.000 per mmc. poche ore prima della morte.

La curva che esprime il comportamento del numero dei gl. rossi incrocia come negli altri casi quella dei leucociti dimostrandosene indipendente.

L'esame dei preparati a fresco e fissati nel periodo postlitico dimostra il risultato della distruzione cellulare avvenuta, con il reperto di numerosi detriti protoplasmatici vacuolizzati, scarsamente granulosi, di nuclei rigonfi isolati mentre altre cellule sono soltanto irregolarmente deformate. Nella formula leucocitaria si nota un certo grado di reazione della serie granulocitica: linfoblasti 18 %, linfociti piccoli e medi 56 %, mielociti neutr. 11 %, polinucleati neutr. 19 %. Numerosi istiociti.

Gli strisci di midollo sternale e le punture spleniche postmortem (non essendosi potuta praticare autopsia) confermano la D. e dimostrano una netta trasformazione linfoblastica; quelli di midollo conservano scarsi gruppi isolati di elementi granulosi insieme a forme nucleate della serie rossa.

4) Espongo per ultimo più dettagliatamente un caso di leucemia linfatica a decorso subacuto nel quale, seguendo sistematicamente per un tempo più protratto il comportamento ematologico accanto ai fenomeni clinici, si sono potuti con precisione determinare dei processi di lisi cellulare che sono stati messi in evidenza oltre che direttamente nel sangue del malato anche con esperienze di laboratorio.

Differenze nel comportamento della curva leucocitaria in 4 casi di leucemia a decorso acuto.

n° 1

n° 2

n° 3

n° 4

R. Alberto, di anni 20, celibe, carabiniere. L'anamnesi famigliare e prossima del p. non dà a rivelare alcun fatto degno di menzione. L'infermo ha avuto uno sviluppo normale ed ha condotto vita regolare fino all'inizio dell'attuale malattia.

Ai primi di maggio 1926 mentre compiva il servizio militare, cominciò ad avvertire dei dolori diffusi alle spalle irradiantesi lungo il dorso fino ai lombi, dolori non molto accentuati ma continui e fastidiosi che non erano influenzati dai movimenti. Il p. aveva una facile e progressiva stancabilità al lavoro durante il quale era colto anche da modico affanno. Si accorse pochi giorni dopo l'inizio di questi fenomeni che le urine emesse avevano assunto un colorito molto intenso, scuro, egli dice, mentre sulla cute degli arti superiori in prevalenza, ed anche alla radice delle cosce, notò la comparsa di piccole macchie emorragiche di grandezza varia, mai però superiori al volume di una lenticchia. Contemporaneamente si manifestò un facile sanguinare dei bordi gengivali che si fecero intensamente arrossati e tumefatti. Fu quasi subito ricoverato in un ospedale militare ove, oltre ai sintomi già accennati, furono riscontrate delle alterazioni termiche prevalentemente serali, per lo più tenui, non avendo mai la temperatura sorpassato i 38 gradi. Durante la degenza per un periodo di circa due settimane si assistè al graduale impallidire delle chiazze emorragiche cutanee, non si verificarono nuove emorragie; le urine divennero chiare e di quantità pressochè normale. Però col regredire di questi sintomi, l'ammalato cominciò ad avvertire un senso di tensione alle regioni laterali del collo che si fecero progressivamente tumefatte e dolenti alla pressione. In questo stato di cose, il 28 maggio comparvero improvvisamente dei fenomeni emorragici imponenti: si ripresentarono gengivorragie cospicue e manifestazioni di porpora cutanea che si susseguirono a poussées nei giorni seguenti divenendo le chiazze emorragiche in vario grado di evoluzione assai numerose ed estese agli arti ed anche al torace; le urine dei giorni 28 e 29 maggio erano nettamente ematuriche. La temperatura aveva raggiunto 39°,5. Da notizie raccolte direttamente risulta che in questo periodo con gli esami praticati il numero dei gl. bianchi raggiungeva circa 150.000 elementi, i gl. rossi erano 3.300.000.

Il p. viene trasferito in Clinica il 30 maggio 1926 in condizioni generali gravi. Il sensorio è obnubilato, ha forte dispnea superficiale, il polso è piccolo a pressione bassa, frequenza 100. All'E. O. si nota un pallore intenso della cute e delle mucose, una vasta ecchimosi orbitale e congiuntivale D. con edema periorbitale. Sulla cute intensamente pallida, succulenta del corpo spiccano delle macchie emorragiche sparse in gruppi, numerose specialmente intorno all'ascella sinistra ove sono grandi fino ad una moneta da 5 cent., le une di colorito rosso vivo uniformi a bordi finemente anfrattuosi appaiono come manifestazioni recenti, altre più rare sono di colorito rosso bruno con una zona centrale un poco pallida. Anche il braccio d. è ricco di punti emorragici, altre macchie si trovano sparse in minor quantità qua e là sul torace ed alla radice degli arti inferiori. La lingua è nerastra ai bordi fortemente patinosa con rafe mediano deviato verso sinistra; la mucosa labio-gengivale si presenta tumefatta e con coaguli aderenti; il resto della mucosa orale ed il retrobocca sono fortemente pallidi, sulla mucosa dell'ugola si scorgono emorragie puntiformi. L'apparato linfoglandolare dimostra degli impacchi di ghiandole tumefatte nelle regioni latero-cervicali e retroclaveari che deformano la base del collo e raggiungono le dimensioni quasi di un pugno, dolenti alla pressione; le singole ghiandole sono come stipate le une alle altre, sì da renderne difficile la individualizzazione, la cute sovrastante non presenta caratteri infiammatori, non è ulcerata nè aderente. Accanto a queste grosse tumefazioni lungo le catene ganglionari latero-cervicali e nelle regioni sotto-mandibolari, si palpano anche ghiandole assai più piccole spostabili dure elastiche non deformi. Nelle regioni inguinali ed ascellari si riscontrano numerosi gangli isolati grandi fino ad una noce indolenti, mobili, di consistenza dura; non si palpano le ghiandole epitrocleari.

La febbre, i fenomeni emorragici imponenti e le tumefazioni linfoglandolari diffuse costituiscono il reperto clinico saliente della forma morbosa, quello su cui andrà richiamata particolarmente l'attenzione ogni qual volta nel p. si produrranno, come vedremo, delle intense modificazioni ematologiche. Del resto l'E. O. del torace nulla dà a rilevare di notevole, eccetto qualche gruppo di rantoli prevalentemente inspiratori nell'ambito del lobo sup. di d.; il cuore deborda di circa un cent. dalla margino-sternale destra, la ascoltazione dimostra toni cardiaci assai deboli e soffi anorganici su tutti i focolai. Il polso è piccolo, frequente, vuoto, ritmico; i vasi venosi al collo specialmente a d. sono turgidi ed animati da pulsazione autoctona; si ascolta rumore di trottola sulle giugulari.

L'addome ha pareti tese, è indolente, senza liquido; la milza arriva col polo superiore al settimo spazio intercostale sulla ascellare media, in basso si palpa a cinque dita dall'arco costale sul prolungamento dell'emiclaveare, in avanti raggiunge il prolungamento della para-sternale s.; offre sensazione di consistenza dura, ha superficie liscia, leggermente dolente alla pressione. Il fegato si delimita al 5° spazio intercostale sull'emiclaveare ed in basso si palpa attraverso le pareti addominali tese a circa 3 dita dall'arcata costale sul prolungamento della stessa linea, è liscio, non dolente e di consistenza poco aumentata.

L'apparato scheletrico è di costituzione regolare e dimostra una dolenzia spiccata alla pressione sui capi ossei e sopratutto sulle costole e sul corpo dello sterno.

L'esame del sistema nervoso fa rilevare la deviazione del rafe mediano della lingua verso destra e la metà corrispondente dell'organo appiattita. Nulla a carico della motilità oculare e delle terminazioni del nervo facciale, normale la motilità e la sensibilità degli arti. Riflessi tendinei e cutanei appena evidenti; si nota un certo grado di rigidità a carico della colonna vertebrale.

Decorso. — Nei primi giorni di osservazione il p. si lamenta di dolori a carico delle masse muscolari delle coscie e dei lombi; egli giace abbandonato privo di forze, risponde con voce spenta alle domande che gli sono rivolte. Non compaiono nuove emorragie e si assiste al graduale impallidire delle petecchie della cute.

La temperatura non oltrepassa mai i 37°,8 ed è leggermente remittente. Il polso è costantemente frequente, spesso non in rapporto con l'altezza della temperatura (110-130).

L'esame delle urine non dimostra sangue macroscopicamente, però il sedimento è ricco di emazie ben conservate; vi si notano inoltre leucociti e numerosi cristalli di triplo-fosfato ammonico magnesiaco. Albumina 1/2 %. Urobilina ++. Pigmenti biliari assenti. Le feci sono ipercoliche, la ricerca del sangue con il guaiaco e con la benzidina riesce +++. Questo reperto costante attesta il persistere di fenomeni emorragici a carico degli organi interni.

L'esame del sangue praticato il giorno 2-6-27 dimostra: Hb. 30; Globuli rossi 1.900.000; Globuli bianchi 80.000; valore globulare 0,78; piastrine 100.000. Formula: Pol. neutr. 4, Bas. 0, Eos. 0, Mieloblasti 0, Mielociti 1. Linfociti piccoli 32, Linf. medi 26, Linfoblasti 16, Monociti 2, Istiociti 10, Normoblasti 0. Forte anisocitosi e poichilocitosi, accenno a policromatofilia. Prova del laccio positiva; prova dello strofinio dell'orecchio rivela dopo puntura l'emissione in circolo di una notevole quantità (16 %) di elementi a nucleo chiaro dal contorno anfrattuoso e protoplasma pallido di forma irregolare, contenente scarse granulazioni, esse si identificano bene con cellule del tipo endotelioide. Il siero è di color quasi del marsala appena torbido. Il tempo di emorragia dura 8', in vitro la coagulazione si prolunga oltre il 40° primo, la retrazione del coagulo è completa in circa 3 ore, il coagulo è in parte cotennoso. Resistenza globulare minima 0,30, massima 0,45. Donath-Landsteiner negativa.

Reaz. di Wassermann negativa. Cutireazione negativa.

Dal 30 maggio al 4 giugno il p. ha una temperatura oscillante intorno ai 38°, con leggerissime remissioni mattutine una sola delle quali raggiunge i 37°, il polso è però sempre frequente (120-138) piccolo a bassa pressione (Riva-Rocci mass. 80, min. 65). Il giorno 5 ed il giorno 7 giugno invece l'infermo ha presentato 2 accessi febbrili preceduti da leggeri brividi di freddo che hanno raggiunto circa i 39°,5, divisi il giorno 6 da un terzo aumento di temperatura meno intenso (38° mass.) ma sempre a tipo accessuale.

Notiamo cioè tre giorni consecutivi in cui la febbre devia dall'andamento uniforme dei giorni precedenti presentando, come vedremo in periodi seguenti, 3 acmi raggiunti in poche ore partendo quasi dall'apiressia. Insisto su questo dato di fatto in quanto che parallelamente i fenomeni obbiettivi si sono andati notevolmente aggravando. Infatti il giorno 7 giugno si constata un evidente aumento di volume delle catene gangliari del collo, della nuca e sottomascellari le quali divengono tese e dolenti; anche la milza misura nel suo diametro massimo circa 2 cm. oltre le misure precedenti, offre sensazione di consistenza molto dura, è dolente. La cute, e specialmente quella del viso acquista un colore estremamente pallido verdastro, le mucose della bocca sono esangui, nuovamente sanguinano spontaneamente ed al toccamento, si nota un aumento estensivo dell'ecchimosi palpebrale sottocongiuntivale, e sulla cute la comparsa di rare macchie emorragiche specie alla radice degli arti. Il p. ha dolori ossei e muscolari spontanei agli arti inferiori ed alle regioni lombari. Si lamenta; ha delle

scosse di agitazione dopo le quali ricade supino con gli occhi serrati incapace di compiere spontaneamente qualsiasi movimento, non deglutisce, ha forte sensazione di sete. L'alvo è diarroico (6-8 scariche giornaliere) con perdita talora di feci e di urine nelle quali si accentua il reperto di notevole quantità di sangue.

L'esame faringoscopico dimostra che la regione tonsillare è fortemente dolente ed appare spostata verso la linea mediana, non per accrescimento dell'organo, ma come se questa fosse spinta da una massa ingrandita retrostante. La tonsilla linguale appare iperplastica specie nella metà sinistra.

Il maggior interesse è offerto dall'esame del sangue: il numero dei globuli bianchi il 7 giugno dimostra 98.000 leucociti per mmc. con una formula leucocitaria di poco variabile dalla precedente. Il giorno 9 i leucociti sono scesi ad 11.200. Nei preparati per striscio la percentuale dei detriti cellulari raggiunge circa il 70 %. L'esame completo praticato il giorno 10 dimostra gl. b. 10.000. Non ostante le ripetute perdite di sangue i globuli rossi sono 2.000.000; Hb. 28; Valore globulare 0,70; le piastrine 180.000. Formula leucocitaria: Pol. neutr. 8 %; Bas. 0; Eos. 1; Mieloblasti 2; Mielociti 6; Linfociti 11; Linf. medi 24; Linfoblasti 22; Monociti 10; Istiociti 26 %. Normoblasti 3 %. Forte anisocitosi, numerose emazie policromatofile. Con colorazione vitale: numerose emazie granulo-filamentose fino a 6-8 per campo.

Fragilità globulare invariata; ricerca di emolisine negativa. Tempo di emorragia ridotto a 5', la coagulazione in vitro non ha avuto modificazioni. Il siero di sangue si presenta come color del latte, è denso, opaco anche in piccolo strato, centrifugato si separa in una parte liquida sovrastante, torbida, ed un sedimento abbondante denso biancastro. Con l'esame ultramicroscopico del siero si osservano in esso delle granulazioni irregolari talora disfatte, talora rifrangenti, in piccoli ammassi che si muovono nel liquido.

Intanto il quadro clinico presentato dal p. si viene rapidamente modificando, nella notte dell'8 si iniziano delle profuse sudorazioni, le lenzuola sono ripetutamente « inzuppate » di sudore; la temperatura rimette con rapide oscillazioni, la respirazione diviene meno frequente e meno superficiale. Riguardo alle condizioni generali esse mutano con altrettanta rapidità, l'infermo apre gli occhi, ha sete intensa e chiede da bere, risponde interessandosi alle domande e dice di sentirsi meglio; la mattina del 9 il p. è apiretico, soltanto il polso si mantiene abnormemente frequente. Il giorno dopo continua lo stato di euforia, il p. non ha dolori; vuole mangiare. La diarrea è cessata; le urine sono torbide, di quantità abbondante, dimostrano albumina 1 % e rari globuli rossi nel sedimento. Gli atti di deglutizione si compiono con maggiore facilità. La eliminazione dell'acido urico raggiunge valori molto elevati. L'esame degli organi interni dimostra essere scomparso quel forte grado di tensione dolorosa delle ghiandole e della milza il cui polo inferiore si palpa un dito al di sopra dell'ombellicale trasversa, essa è indolente anche al pigiamento. Si ha la sensazione che anche le ghiandole tumefatte presentino un decrescimento di volume, ciò che si conferma divenendo poi evidente e decisivo nei giorni 11 e 12 giugno.

In seguito le condizioni si mantengono discrete, la temperatura è subfebbrile, il p. ha modiche sudorazioni accessuali; la diaria del 15 giugno riferisce che le ghiandole del collo sono ancora sensibilmente ridotte e così pure la milza che si palpa a due dita sopra l'ombellicale trasversa mentre i limiti superiori restano invariati. L'esame della curva leucocitaria dimostra invece un progressivo aumento dei globuli bianchi; il 13 giugno sono 21.000; il 15, 34.000. Il 17 giugno l'esame completo dimostra: gl. rossi 1.000.000; globuli bianchi 46.000; Hb. 18; V. G. 0,90; piastrine 200.000. Formula: pol. neutr. 5 %; bas. 0; eos. 0; mielociti neutr. 6 %; mieloblasti 2 %; prolinfociti 29; Linfociti medi 23; linfoblasti 13; monociti 8; istiociti 14; normoblasti metacromatici 2 %.

Così che noi assistiamo ad un progressivo stato di anemia contemporaneo ad un nuovo incremento del tasso leucocitario malgrado il miglioramento delle condizioni generali subbiettive ed obbiettive del p. rispetto al volume ed ai fenomeni dolorosi a carico della milza e delle ghiandole linfatiche. La temperatura a poco a poco ritorna ad essere quasi continua con leggere remissioni, essa però non raggiunge mai i 38°. Dal giorno 17 in poi assistiamo nuovamente ad un aumento progressivo delle tumefazioni glandolari descritte senza che se ne metta in evidenza la comparsa di nuove; il 20 specialmente le ghiandole del collo a destra sono aumentate di volume e dolenti. Il 23 si nota oltre l'intenso grado di pallore della cute e delle mucose un edema leggero del viso e

delle palpebre; le tumefazioni ghiandolari sono ancora più dolenti e dimostrano nuovamente una consistenza assai dura tesa. L'esame delle urine fa rilevare costantemente la presenza di albumina 0,5 %, e nel sedimento nuovamente una forte quantità di globuli rossi ben conservati.

Intanto i globuli bianchi presentano un andamento numerico rapidamente ascendente; 48.000 il 20 giugno, 96.000 il 23, 130.000 il 25. Il 27 giugno essi raggiungono la cifra di 180.000. I globuli rossi 900.000; Hb. 20; valore globulare 1,1; piastrine 140.000. Formula: polin. neutr. 3; bas. 0; eos. 0; mielociti neutr. 1; mieloblasti 0; prolinfociti 49,5; linfociti medi 17,5; linfoblasti 19; monociti 2; istiociti 8; normoblasti 0. Fermo l'attenzione sul fatto che il siero di sangue è limpido color giallo carico e centrifugato per mezz'ora a 3000 giri lascia scarsissimo sedimento.

Questa cifra massima di elementi della serie bianca, con queste modificazioni nella formula ematologica che prenderemo in esame in seguito, si accompagnano nuovamente ad un aggravamento rapido dello stato generale del p. Già il 24 giugno l'aumento progressivo delle ghiandole è talmente cospicuo che esse hanno raggiunto un volume mai presentato fino ad allora: al collo specialmente alcune sono grosse più di una arancia altre come un uovo, stipate le une contro le altre sì che riescono difficilmente individualizzabili; esse sono molto dolenti spontaneamente ed alla pressione, la milza oltrepassa di un dito l'ombellicale trasversa ed è dura e dolente, il polo superiore arriva alla 5ª costola sull'ascellare media, anteriormente il margine di essa tocca la medio-ombellicale.

Le condizioni generali si rendono sempre più gravi, l'infermo ha nuovamente l'aspetto di forte sofferenza, è in preda a brevi momenti di eccitazione motoria. Il quadro clinico presentato dal p. a partire dal 24 giugno ripete fedelmente quello già descritto tra il 5 ed il 7 giugno e non mancano anche questa volta ad identificare queste due fasi della malattia, nuove manifestazioni emorragiche specialmente cutanee, sotto forma di macchie diffuse alle radici degli arti ed ai lati del tronco, mentre un accesso febbrile che si inizia con brivido nella notte del 25 raggiunge dall'apiressia circa 40° mantenendosi questa volta la febbre alta per tutto il 26 e 27 giugno con remissione graduale nei giorni 28, 29 fino all'apiressia raggiunta attraverso profuse sudorazioni.

Il 28 giugno i gl. b. sono 75.000, il 29, 30.000. Nella formula leucocitaria sui preparati straordinariamente ricchi di elementi disfatti, si può riconoscere tra le cellule ben conservate: pol. neutr. 2 %; bas. 0; eosin. 0; mielociti 4; mieloblasti 0; linfociti medi 20; polilinfociti 23; linfoblasti 6; monociti 16; istiociti 30 %. I normoblasti raggiungono il 5 % dei leucociti. Numerose emazie policromatiche e granulofilamentose. I globuli rossi sono 1.050.000. L'Hb. 25, il V. Gl. 1,02. Le piastrine 150.000. Il tempo di coagulazione sulla ferita è ridotto a 4'; il coagulo in vitro si retrae incompletamente e lascia trasudare un siero di aspetto torbido, denso, biancastro, ricco di detriti come nella crisi citolitica precedentemente descritta. Res. gl. mass. 0,48, min. 0,35.

La distruzione globulare continua debolmente accennata fino all'ultimo giorno di vita del paziente: i leucociti sono 26.000 il 2 luglio, 15.000 la mattina del 4.

L'infermo, dopo i fenomeni tumultuosi su descritti, giace in abbandono senza più lamentarsi; la milza ha acquistato una minor resistenza, arriva col suo polo inferiore a 3 dita dall'arco costale, mentre il limite superiore si fissa all'ottava costola sul-l'emiascellare; le ghiandole tumefatte sono anch'esse evidentemente ridotte tanto che si individualizzano con una certa facilità.

L'infermo muore apirettico in uno stato di inanizione il 4 luglio 1927, in 37ª giornata di degenza clinica ed a circa 3 mesi dall'inizio dei primi sintomi morbosi.

Ci troviamo adunque di fronte ad un caso tipico di leucemia linfatica a decorso subacuto (l'esito letale avviene circa tre mesi dall'inizio dei primi sintomi morbosi) caratterizzata da fenomeni emorragici intensi e persistenti: spesso a forma di *poussées* le manifestazioni di porpora cutanea, quasi continua la perdita di sangue per le feci e per i reni esacerbantesi due volte in ematurie cospicue.

Non è il caso di compiere qui una disamina minuta dei sintomi propri al decorso della malattia che del resto in questi ultimi anni a causa della

R. Gosio. *Comportamento della « curva leucocitaria » nelle leucemie ecc.*

Aspetti morfologici della leucolisi osservati all'ultramicroscopio (1).

Potere autoleucolitico del siero di sangue.

Fig. 1.

Contorno protoplasmatico finemente festonato, immobile (15').

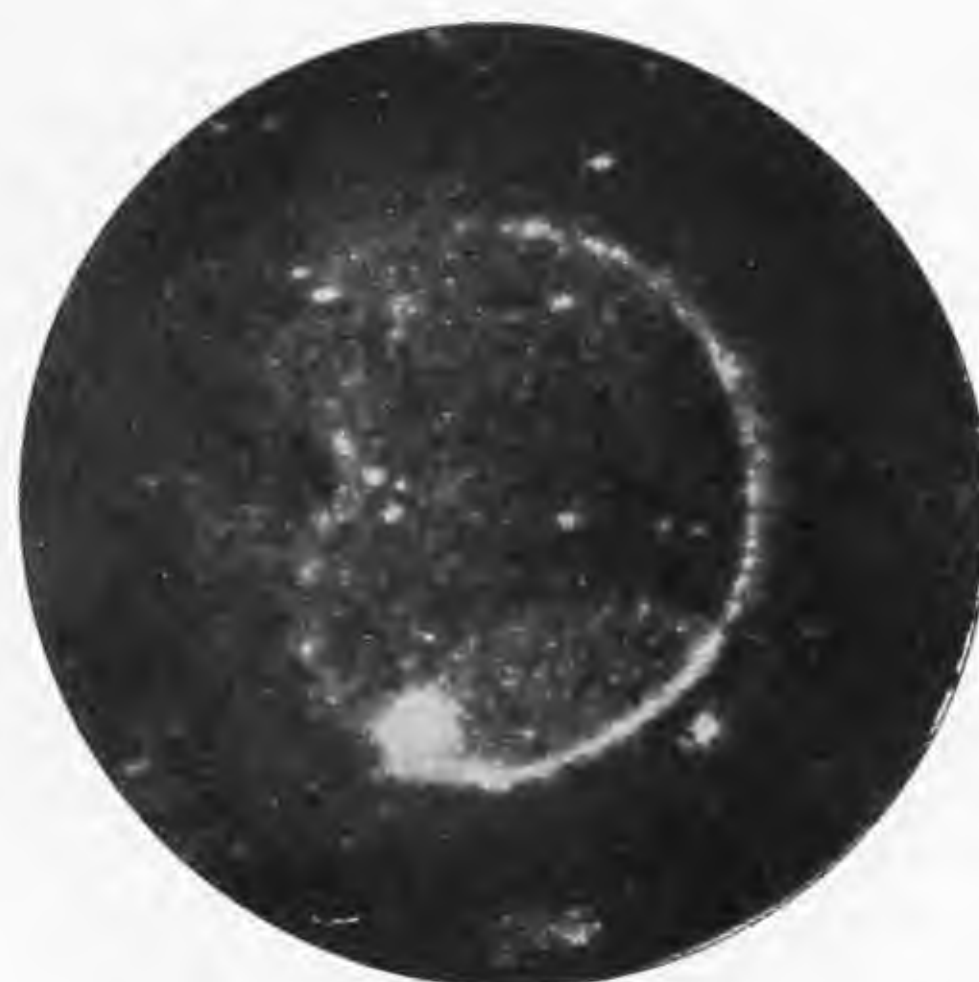



Fig. 2.

Contorno protoplasmatico interrotto a bordi distanziati; nucleo spostato alla periferia; granulazioni diffuse (40').

Fig. 3.

Sottile rigonfiamento protoplasmatico a settore (in alto a destra) libero da granulazioni che si presentano ammassate attorno al nucleo (20').

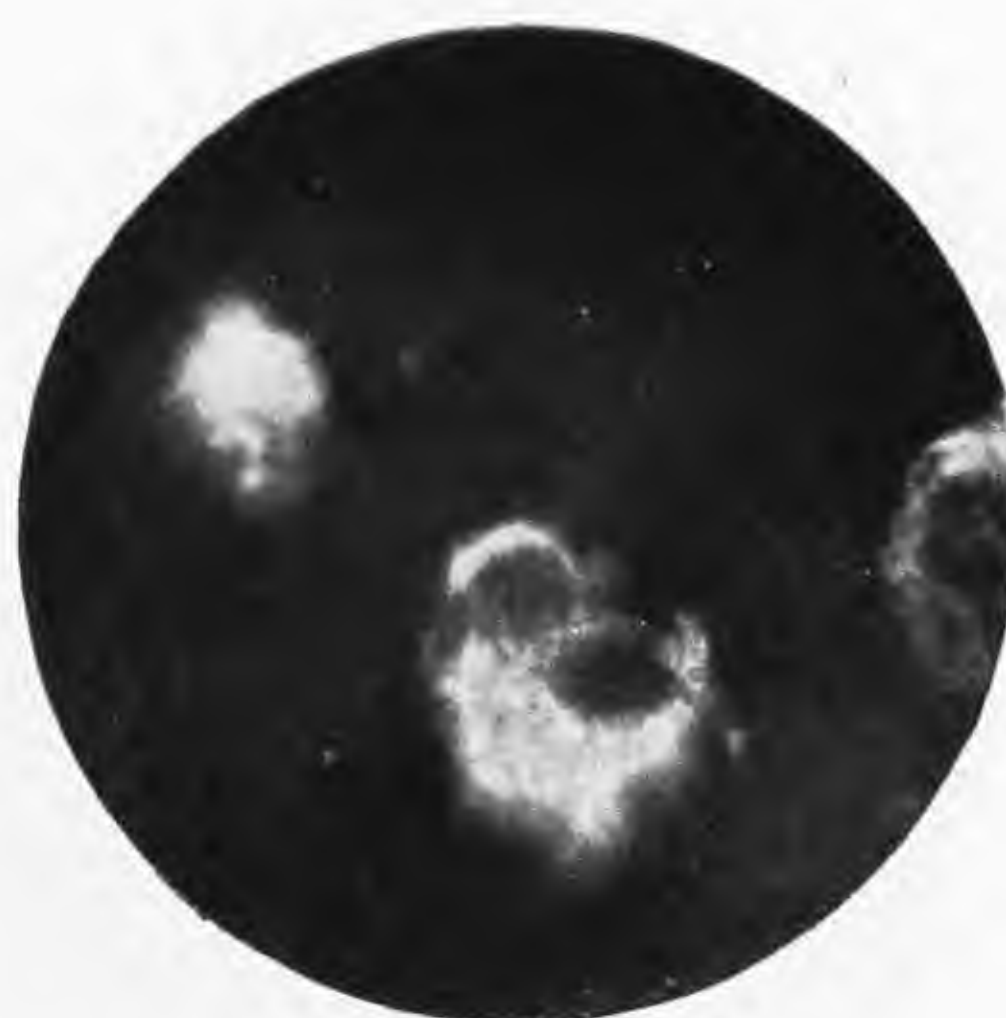



Fig. 4.

Contorno cellulare più grossolanamente festonato, interrotto a bordi netti distanziati (50').

(1) Per la tecnica vedi pag. 355 e seguenti

Aspetti morfologici della leucolisi osservati all'ultramicroscopio (1).

Potere eteroleucolitico del siero di sangue.

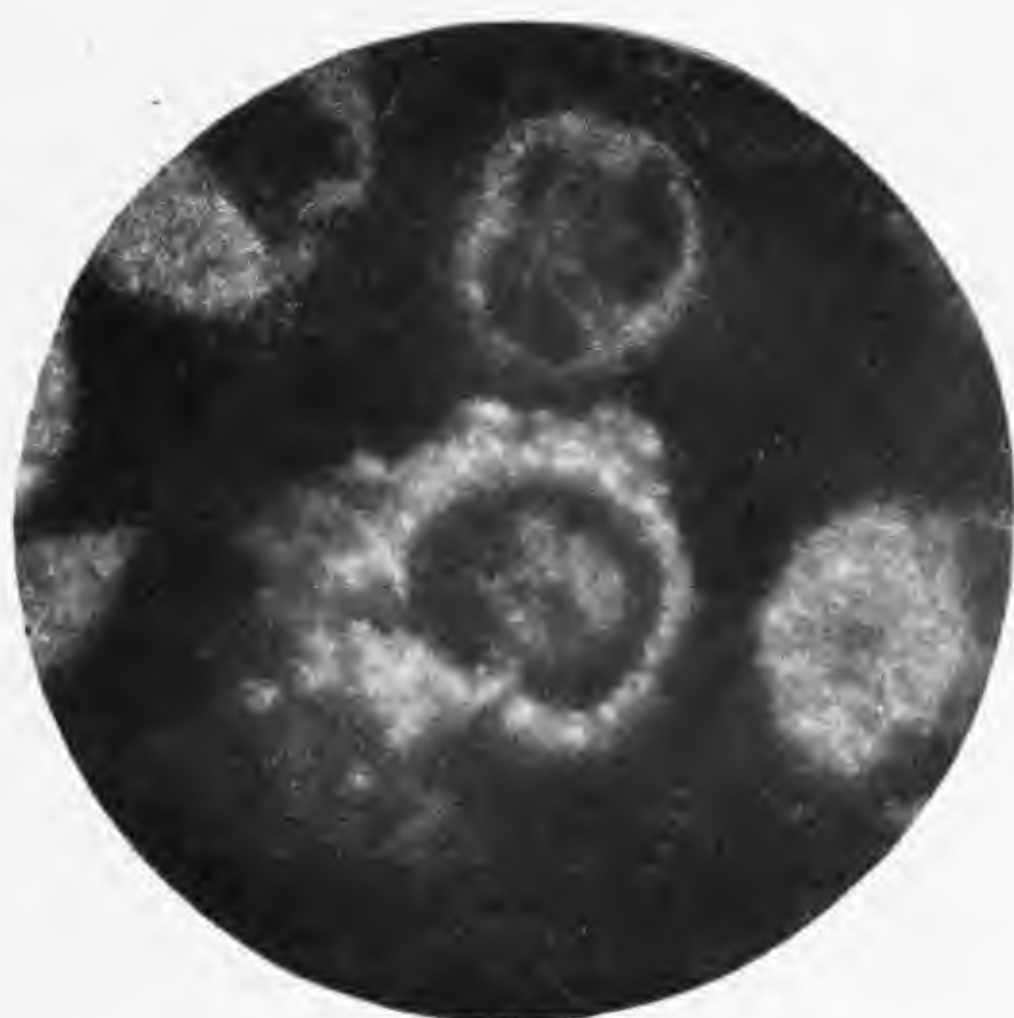



Fig. 5.
Fuoriuscita di granuli rifrangenti da un polo della cellula (20').

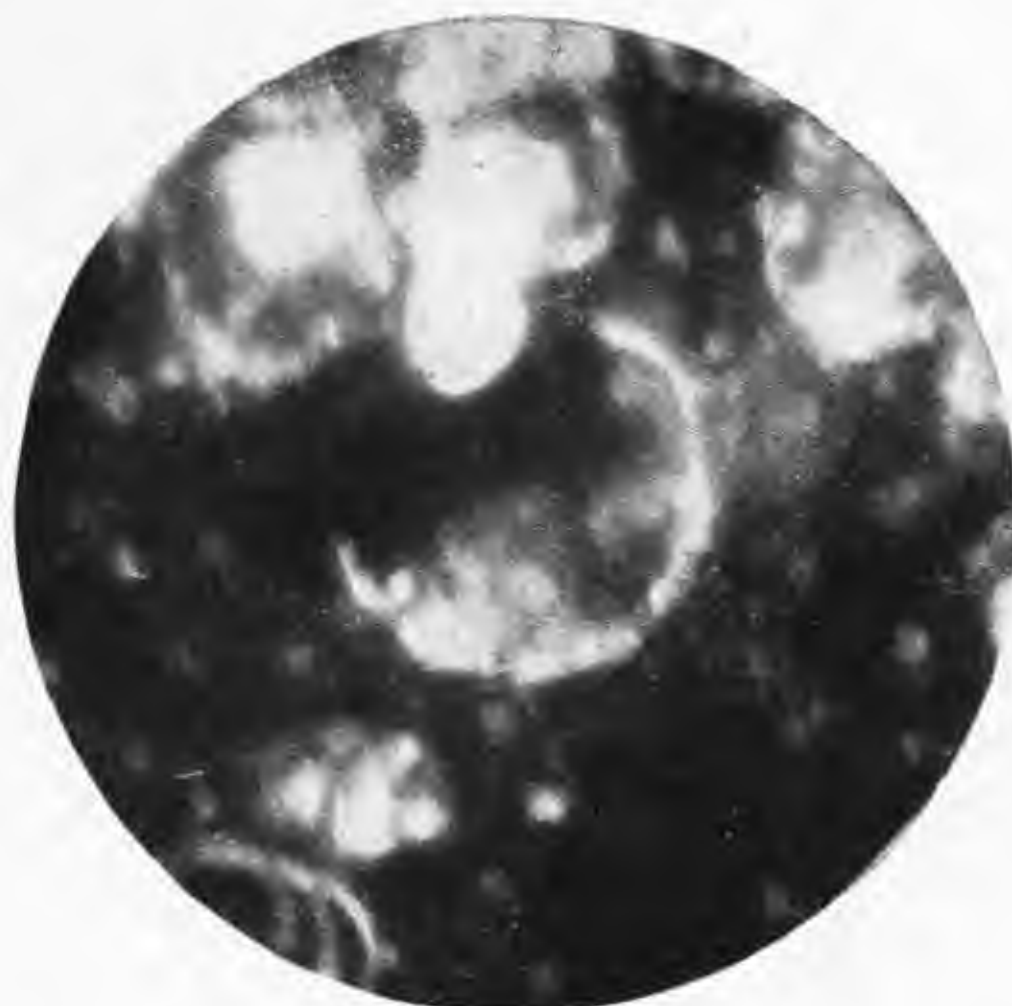



Fig. 6.
Interruzione a ferro di cavallo del bordo protoplasmatico con svuotamento del contenuto cellulare (50').

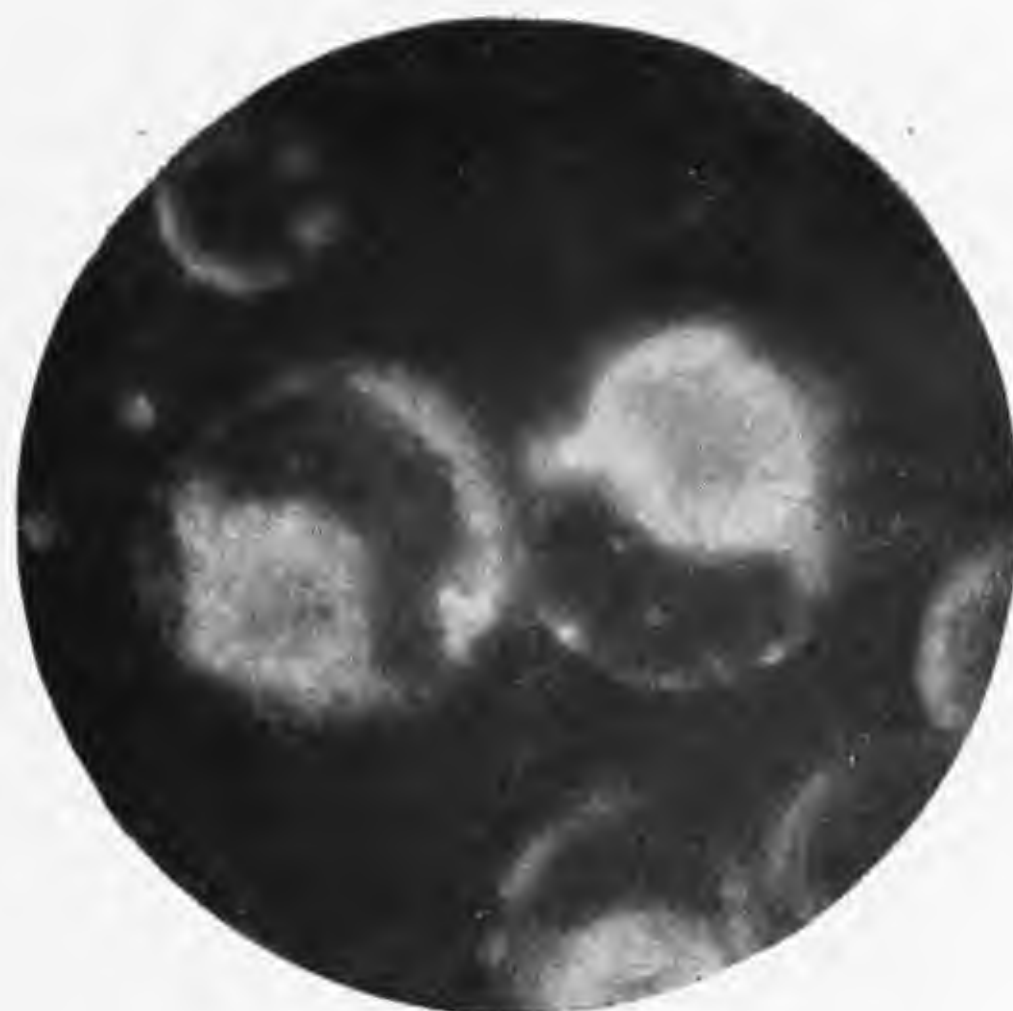



Fig. 7.

Fig. 8.

Gli stessi elementi dopo 15' e dopo 160' di osservazione.

FORMULA LEUCOCITARIA.

Data del prelevamento	Gl. rossi	Gl. bianchi	H. b.	Val. glob.	Piastrine	Pol. neutr.	Pol. basof.	Pol. eosinof.	Mielociti	Mieloblasti	Linfoc. medi	Prolinfociti	Linfoblasti	Monociti	Istiociti	Normoblasti	
2-VI-27	1,900,000	80,000	30	0,78	100,000	4 % (3,200)	0	0	1 % (800)	0	26 % (20,800)	32 % (25,600)	24 % (20,000)	2 % (1,600)	10 % (8,000)	0	
7 -		98,000															
9 -		11,200															
10 -	2.000,000	10,000	28	0,70	180,000	8 (800)	0	1 (100)	7 (700)	1 100	24 (2,400)	11 (1,100)	12 (1.200)	10 (1,000)	26 (2,600)	3%	Numerosissimi elementi disfatti totalmente fino a 6-8 per campo microscopico. Aspetto del siero fortemente torbido, lattescente.
13 -		21,000															
15 -		34,000															
17 -	1,000,000	46,000	18	0,90	200,000	5 (2,300)	0	0	6 (2,760)	2 (920)	23 (10,580)	29 (13,340)	13 (5,980)	8 (3,680)	14 (6,400)	2%	Rare cellule in disfacimento. Aspetto del siero appena torbido, giallo scuro.
20 -		48,000															
23 -		96,000															
25 -		130,000															
27 -	900,000	180,000	20	1,01	140,000	3 (5,400)	0	0	1 (1,800)	0	17 (30,600)	50 (90,000)	19 (34.200)	2 (3,600)	8 (14,400)	0	Assenza di elementi disfatti. Siero color marsala trasparente.
28 -		75,000															
29 -	1,000,000	30,000	25	1,02	150,000	2 (600)	0	0	4 (1,200)	0	20 (6,000)	23 (6,900)	6 (1,800)	16 (4,800)	30 (9,000)	5%	Numerosissimi elementi disfatti fino a 10 per campo. Siero fortemente torbido lattescente.
2-VII-27	750,000	26,000	14	0,99	—												
4 -		15,000															

Maggio-Giugno

R. Alberto, a. 20

Luglio

sua discreta frequenza o forse della sua migliore identificazione ha fatto oggetto di numerosi lavori.

Preme invece di fissare che durante la nostra osservazione la gravità della forma si è manifestata essenzialmente in due riprese richiamando l'attenzione su fenomeni distruttivi a carico dei gl. b. che si sono verificati spontaneamente ed acutamente intensi per due volte nello spazio di circa un mese di degenza e che hanno impresso una linea caratteristica al comportamento della curva leucocitaria (grafica II). Ma già dalle precise notizie anamnestiche raccolte e per analogia a ciò che in seguito abbiamo potuto assicurare, è da ritenere con tutta probabilità che prima del ricovero si sia presentata un'altra notevole crisi citolitica la cui intensità ci sfugge, ma della quale troviamo un riscontro nell'esame ematologico praticato allora, poichè a distanza di soli 3 giorni il numero dei gl. bianchi ci risultò disceso da circa 150.000 ad 80.000, in un periodo in cui i fenomeni clinici presentavano segni di una particolare gravità, esacerbandosi in emorragie intense cutanee gengivali e renali, con un'accentuazione febbrile, con dolori ossei e stato di forte prostrazione generale come appunto abbiamo avuto campo di osservare nell'ulteriore decorso coincidere con le altre due seguenti intense distruzioni leucocitarie. Infatti queste leucolisi acute si sono dimostrate legate alla fenomenologia obbiettiva, poichè riassumendo il decorso vediamo che il 9 maggio 1927 con ripetuto conteggio dei gl. b. ci troviamo a verificare una discesa del tasso leucocitario da 80.000 elementi a circa 10.000, cioè una differenza di quasi 70.000 leucociti in circa 40 ore; il 2 giugno la leucolisi si ripete ancora più intensa ed il numero dei gl. b. che nell'intervallo era andato progressivamente innalzandosi cade in 4 giorni di oltre 160.000 elementi a sbalzi giornalieri di 105.000 il 28 maggio, di 45.000 il 29, di 4.000 ed 11.000 rispettivamente il 2 ed il 3 giugno.

I sintomi clinici con i quali si sono accompagnate queste distruzioni cellulari sono stati minutamente descritti con l'andamento clinico della malattia; essi si possono però schematizzare perchè si sono ripetuti con caratteri simili nel momento delle due crisi leucolitiche. Ogni volta possiamo distinguere due fasi. La prima che precede la lisi, in cui si accentua la gravità dei sintomi generali, si presentano fenomeni di eccitazione alternati a stato di sopore e di inanizione, *poussées* di porpora cutanea, stato di massima tumefazione dolorosa delle glandole linfatiche e della milza, mentre la temperatura di solito non elevata, remittente, presenta degli accessi febbrili caratteristici che raggiungono insolita altezza (39°-39°,5) e non sono giustificati da reperti obbiettivi di complicazione sopraggiunta.

La seconda fase in cui si rivela per mezzo dell'esame ematologico l'entità della leucolisi e che clinicamente è caratterizzata da caduta della febbre che raggiunge l'apiressia con sudori intensi e prolungati che trovano riscontro nell'ardente desiderio di bere dell'infermo. Il p. mantiene nei giorni seguenti una temperatura subfebbrile remittente, mentre si assiste ad un cambiamento rapido delle condizioni generali con senso di euforia e constatazione di una progressiva cospicua diminuzione del volume della milza e delle glandole linfatiche tumefatte che divengono pressochè indolenti ed offrono alla palpazione un senso di minore tensione.

È di notevole interesse osservare come non ostante si accentuassero i fenomeni emorragici a carico di tutti i sistemi nel periodo immediatamente precedente alla citolisi, pure il sistema eritropoietico avesse mezzo di sopperire alle cospicue perdite di sangue immettendo nel circolo un certo numero di gl. rossi che mantenne relativamente costante in numero globale di essi per mm^3., ed anzi che durante la massima leucopenia, si constatava un accenno a miglioramento delle condizioni dell'anemia, quasi che l'aver eliminato in breve tempo un così cospicuo numero di leucociti permettesse un più regolare svolgersi della funzione eritropoietica.

La quantità di Hb. è relativamente al numero dei gl. rossi, in leggero aumento, la reazione midollare con immissione di elementi giovani della serie rossa, ha espressione nella presenza di numerose emazie basofile e granulofilamentose appunto nel periodo postemorragico e postleucolitico.

Questo comportamento ematologico fa pensare alla probabile indipendenza dei due sistemi eritro e leucopoietico rispetto all'influenza morbosa della malattia.

Del resto nel nostro caso noi possiamo senz'altro escludere dei fenomeni emolitici apprezzabili con i comuni mezzi di laboratorio; la fragilità globulare è sempre stata normale; la ricerca di iso- e di eteroemolisine nel siero ha dato esito negativo; assenti sempre agglutinine. Invece i mutamenti clinici subbiettivi ed obbiettivi che abbiamo descritto e che accompagnano la forte diminuzione di globuli bianchi, coincidono con una proprietà specifica acquisita dal siero di sangue verso di essi, che si è potuta mettere in evidenza sia con lo studio diretto del sangue del paziente, sia riproducendo parzialmente *in vitro* delle gradazioni del fenomeno citolitico.

Il primo segno ematologico della leucolisi è fornito dall'osservazione macroscopica del siero di sangue che all'ingresso in Clinica era color del marsala, limpido, trasparente, mentre dopo le crisi leucolitiche assunse un colorito biancastro lattescente, con perdita della trasparenza, divenne denso ed abbondante anche per piccoli coaguli; centrifugato faceva riconoscere un detrito vischioso sottostante a liquido simile a siero di latte. Col riscaldamento e con l'aggiunta di acido acetico i caratteri di opacità del siero non scomparivano. Invece nell'intervallo tra le due *poussées* citolitiche esso mano mano si rischiarava fino a riprendere il carattere pressochè normale.

L'esame dei preparati di sangue per striscio colorati con May-Grunwald-Giemsa nei giorni di più intensa citolisi dimostra la presenza di resti protoplasmatici e nucleari amorfi, elementi ampiamente vacuolizzati, debolmente avidi di colore, e qualche nucleo picnotico. Numerose cellule sono irriconoscibili nè si possono classificare. Ogni campo è invaso da brandelli protoplasmatici rigonfi e sfrangiati, deformati dallo striscio, che stanno ad indicare la sottigliezza e la malleabilità della sostanza. In genere, questi elementi in disfacimento sono totalmente privi di granulazioni, tinti in rosa pallido, spesso appaiono come trasparenti, qualche volta sono soltanto accollati o separati dal nucleo che si presenta leggermente rigonfio finemente frastagliato alla periferia senza struttura reticolare. Nei preparati a fresco e colorati questi residui cellulari occupano fino a mezzo campo microscopico in mezzo a gl. rossi con discreta poichilocitosi e forte ipocromia centrale, ma morfologicamente ben conservati.

È da notarsi come la formula leucocitaria abbia subito delle notevoli modificazioni in seguito alla scomparsa di un numero così elevato di globuli bianchi. Infatti la maggior distruzione cellulare si è verificata a carico degli elementi immaturi, prolinfociti e linfoblasti che sono scesi rispettivamente dal 32 % (25.600) all'11 % (1.100) e dal 24 % (20.000) al 2 % (200), i quali adunque rappresentano gli elementi meno resistenti alla azione leucolizzante.

Contemporaneamente notiamo uno stimolo formativo a carico della serie granulocitica prima assai scarsamente rappresentata la quale risponde con la presenza in circolo di mielociti 7 % (700), mieloblasti 1 % (100) e polinucleati 8 % (800). Ma accanto a questa trasformazione della formula leucocitaria che interessa principalmente gli elementi proprii della forma leucemica, ciò che costituisce un reperto caratteristico di reazione nei momenti di massima lisi è dato dalla presenza di numerose cellule di origine istio-endoteliale che in ambedue le *poussées* litiche raggiungono una percentuale relativa molto alta da 10 % a 26 %, e da 8 % a 30 %, nonostante che il numero assoluto sia stato ridotto in rapporto alla intensa distruzione degli altri elementi. Questo dato di fatto si ricollega forse con probabilità all'importanza che oggi si annette all'intervento degli elementi reticolo-endoteliali nei fenomeni reattivi di difesa ed immunitari dell'organismo, accompagnandosi appunto le due volte col massimo della crisi leucolitica.

Ma l'attività litica del siero del p. si potè dimostrare anche con chiarezza, mediante lo studio *in vitro* delle proprietà del siero di sangue prelevato nel periodo di massima lisi e previamente separato dai detriti che lo rendevano torbido.

L'osservazione più dimostrativa si potè fare nel caso in questione con preparati per schiacciamento, sopratutto all'ultra microscopio che fornisce maggiori dettagli morfologici di contorno. I leucociti messi a contatto di dosi decrescenti di siero litico (fino ad 1 : 8) lasciati in termostato a 38° per tempi successivi di 10'-20'-40'-60' mostrano delle graduali modificazioni di cui le più costanti sono a carico di elementi immaturi che costituiscono la caratteristica della forma morbosa, mononucleati di media grandezza con protoplasma ricco di granuli rifrangenti alla luce animati da movimenti di vibrazione e grosso nucleo rotondeggiante od incurvato leggermente da un lato. Per taluni di questi elementi possiamo assistere quasi subito alla produzione rapida di brevi movimenti ameboidi a guisa di ondulazione del contorno cellulare, cui segue mano a mano un'immobilità dell'elemento con aspetto a contorno festonato del bordo protoplasmatico (fig. 1-4): questo aspetto si osserva qualche volta durante i movimenti dei leucociti e per lo meno da essi viene assunto solo transitoriamente, invece nelle condizioni descritte l'aspetto è insistentemente festonato, l'elemento non modifica più la sua forma, non è più mobile, il bordo cellulare diviene come contratto, teso. Il festonamento periferico può essere accentuato da un lato mentre in un altro quadrante si fa strada una specie di erniosità protoplasmatica che diventando man mano meno nettamente rifrangente appare sfumata (fig. 3), finchè in alcuni elementi si produce come uno scoppio del globulo per cui possiamo intravedere con chiarezza il contorno cellulare rifrangente interrotto. La rottura della cellula porta alla formazione di un festone sfrangiato

in cui si riconoscono ancora una o due code prodotte dall'allontanarsi dei bordi cellulari (fig. 2-4-6).

Le cellule che si trovano in queste condizioni divengono irregolarmente rotondeggianti qualche volta allungate o quadrangolari, i granuli protoplasmatici si fanno strada ai lati del nucleo e si producono delle correnti granulose dirette verso il contorno interrotto dalla cellula fino a fuoriuscirne (fig. 5) distaccandosi in file ed in piccoli ammassi caratteristici, tali quali si potevano osservare direttamente in abbondanza nel sangue in leucolisi del p., finchè la cellula ne resta quasi sprovvista. E con la colorazione dei preparati a questo punto possiamo ottenere degli aspetti dei globuli bianchi che corrispondono con varia intensità, ed abbastanza fedelmente agli strisci che furono praticati direttamente dal sangue del malato nel periodo litico.

L'importanza dell'osservazione sta appunto nella sensibilità e nella relativa rapidità con la quale si producono questi fenomeni, i controlli ogni qualvolta eseguiti rimasero sempre negativi. Certamente non si raggiunse mai, come nei preparati diretti di sangue del p., così intenso grado di disfacimento degli elementi, ridotti in frammenti protoplasmatici sfrangiati e vacuolizzati, in detriti irregolarmente granulosi e residui cromatinici rigonfi, che prolungando per più ore il contatto fra sieri e leucociti per cui subentrano dei fenomeni degenerativi con disfacimento cellulare totale che impediscono di valutare l'importanza della specificità di un'azione leucotossica (fig. 7-8). Ma costituisce appunto un pregio della graduale osservazione il poter analizzare il fenomeno leucolitico.

Anche *in vitro*, come *in vivo*, sono più facilmente attaccabili dal siero gli elementi immaturi tipici della forma, e poichè l'azione si svolge con grande evidenza soltanto verso i globuli del p. si tratta di un potere essenzialmente autolitico, che dura un certo tempo, come lo dimostrano le osservazioni che abbiamo potuto compiere a distanza, anche di un mese dal prelevamento, avendo infialettato sterilmente il siero e prelevando poi ogni volta dei globuli bianchi dal p. stesso dopo che il tasso leucocitario aveva raggiunto un alto titolo.

Però il potere leuco-conservatore del siero era molto diminuito anche verso i globuli bianchi di altri due casi di leucemia linfoide cronica rispetto ai controlli con sieri normali (1).

È interessante che riscaldando a 56° per 50' il siero, questo perdeva le sue proprietà leucolitiche, nè le riacquistava con l'aggiunta di complemento; non possiamo perciò parlare di un ambocettore emolitico nel senso delle comuni emolisine, forse è più esatto servirsi del termine già proposto dal Ckristiam di leucotossine. Questo A. pose dei leucociti a contatto di sieri diversi ed osservando su tavolino riscaldabile, constatò alcune volte, già per i sieri normali animali, una perdita di movimenti ameboidi fino all'immobilità assoluta in breve spazio di tempo, il che starebbe ad indicare una azione tossica del siero e Laschtschensko determinò che con il riscaldamento a 60° si poteva impedire ogni effetto dannoso sui leucociti.

---

(1) Il potere leuconservatore viene studiato anche con il conteggio dei gl. b. ripetuto a distanza fissa di tempo dall'allestimento di miscele di siero+sol. fisiol.+globuli bianchi+in termostato a 37°.

Le osservazioni sul sangue dell'uomo non sono molto estese, però leucotossine d'origine batterica furono più volte intraviste e studiate. Che poi il siero normale possa avere un'influenza sui globuli bianchi di un altro individuo non è ancora chiaramente dimostrato come invece riesce evidente che può averlo verso i globuli rossi; Ruetiger e Davis trovarono che i globuli bianchi umani erano danneggiati soltanto da alcuni campioni di siero eterogeneo, e confermarono in questi casi che l'azione tossica si poteva prevenire con il riscaldamento a 55°, Metchnicoff non ha però potuto confermare questi reperti.

A valorizzare nel nostro caso l'ipotesi della presenza di una leucotossina manifestatasi acutamente ad azione specifica sulla struttura e sulla vita del globulo bianco dopo quanto abbiamo esposto giovano alcuni raffronti tra varie condizioni in cui si può verificare la distruzione dei leucociti. Innanzi tutto per non creare malinteso vanno ben fissati i termini nei quali si deve interpretare la « degenerazione cellulare ».

W. Oettiger, N. Fiessinger e Sanphar nel loro importante lavoro sui processi leucolitici che sopravvengono nel corso di un trattamento radioterapico nelle leucemie, sostengono che chi dice citolisi, dice degenerazione cellulare, e distinguono una degenerazione cellulare d'origine esogena per azione tossica semplice di un fermento leucolitico, da quella dipendente da condizioni endogene di ipofunzionalità costituzionale delle cellule.

Ma se si fa strada il concetto della specificità di un fenomeno leucolitico che assume modalità e morfologia caratteristiche per opera di vere leucolisine, l'uniformare tutti i processi distruttivi in quello di degenerazione non sembra letteralmente esatto e può indurre confusione.

Poichè la degenerazione cellulare costituisce un fenomeno normale che può sopravvenire alla fine del ciclo vitale di un elemento, e può presupporre una debilitazione funzionale con morte precoce per disfacimento inerte, prescindendo da qualsiasi influenza esterna del mezzo nel quale la cellula vive, od anche può essere dovuta alla presenza di fermenti tossici banali nel mezzo liquido in cui le cellule vivono e, che agiscono più o meno lentamente limitando la vitalità cellulare fino alla degenerazione. Ma non si può ritenere in degenerazione una cellula che nella sua piena attività funzionale viene attaccata, paralizzata e distrutta in breve spazio di tempo, con una morfologia caratteristica, da una azione occasionale diretta e violenta, e riserverei appunto a questa eventualità il vero significato di « leucocitolisi ».

Del resto il fatto stesso che la distruzione di una cellula può presentare diversi aspetti morfologici nelle due evenienze ed a seconda della causa distruggente sopraggiunta, del tempo e della natura stessa di essa, dimostra l'inopportunità di riunire sotto un unico aspetto degenerativo tutti i meccanismi citolitici ancorchè il risultato finale equivalga ad un disfacimento cellulare. E lasciando a parte tutte le sostanze chimiche ad azione violenta che distruggono in tempo vario, a secondo della loro concentrazione, la vita e la struttura dei leucociti, e le alterazioni meccaniche che questi possono subire, possiamo riassumere genericamente in tre diversi processi le più tipiche modalità di distruzione leucocitaria:

1) distruzione per diversa pressione osmotica tra cellule e liquido ambiente;

2) distruzione per l'estinguersi graduale delle manifestazioni vitali dell'elemento lasciato a sè, conseguente morte e disgregazione cellulare;

3) distruzione per opera di agenti « specifici » (leucolisine-leucotossine).

È merito principalmente della scuola di Achard l'aver saggiato la resistenza leucocitaria per mezzo delle soluzioni ipotoniche di cloruro di sodio (Achard-Ramond) e poi la varia sensibilità di essi verso l'azione tossica esercitata dalle diverse concentrazioni di urea (Achard-Feuillé). Questi metodi permettono di riscontrare differenze notevoli di resistenza a carico delle varie forme leucocitarie, di fronte ad una diversa concentrazione molecolare. Le osservazioni morfologiche cui dà luogo la ricerca variano leggermente tra loro a seconda che si tratta della serie mieloide o della serie linfatica, di elementi maturi od immaturi, ma in complesso si passa a traverso una graduazione morfologica per cui la cellula si immobilizza, il protoplasma si rigonfia lentamente, il nucleo si deforma, ed aumentando anch'esso di volume quello del polinucleato modifica la sua divisione in lobuli, quello degli elementi uninucleari si allunga e si stira perdendo il suo aspetto finemente reticolare. Nelle soluzioni meno concentrate gli elementi si disfano gradatamente in tutti i loro elementi costitutivi per una imbibizione protoplasmatica e della cromatina nucleare.

La degenerazione leucocitaria si può mettere bene in evidenza saggiando la sopravvivenza degli elementi del sangue e della linfa. Essa varia a seconda delle condizioni dell'ambiente in cui gli elementi vengono studiati: così le soluzioni isotoniche e ancor più il siero normale dello stesso individuo non diluito rappresentano dei mezzi in cui i leucociti mantengono per un certo periodo di tempo, variabile da soggetto a soggetto, la loro vitalità. La scuola di Baglioni ha studiato lungamente le variazioni della vitalità dei leucociti nei vari animali, nelle varie malattie, con diversi mezzi ambienti, con l'aggiunta di sostanze stimolanti o tossiche per gli elementi, tenendo conto sempre della temperatura dell'ambiente e della presenza di ossigeno. Orbene, in capo a vario tempo tra pochi giorni e fino oltre un mese si osserva un rallentamento di tutti i fenomeni vitali, i movimenti ameboidi divengono sempre più rapidi e rari a seconda del grado di attività della cellula, con aspetti morfologici caratteristici per cui accanto ai leucociti ancora vivi se ne osservano altri perfettamente immobili rotondeggianti ovalari od allungati, a contorni però sempre netti e decisi, in cui il nucleo si rende sempre più evidente di colorito più scuro uniforme, i granuli protoplasmatici si ammassano in gruppi compatti rifrangenti che occupano per lo più una zona eccentrica del protoplasma (Forti). Col procedere del tempo i fenomeni putrefattivi portano a disgregazione totale della cellula che si trasforma in un detrito amorfo, sfrangiato in cui non si riconosce più struttura.

Orbene nel caso che abbiamo studiato mettendo in opera i mezzi che tuttora abbiamo esposti non si potè mettere in evidenza nessun segno di debilitazione cellulare rispetto ai controlli allestiti: lo studio della resistenza leucocitaria col metodo di Achard nel valore cui ad essa si può attribuire, la sopravvivenza *in vitro* dei leucociti, il potere leucoconservatore dei sieri normali verso i leucociti del p. si sono dimostrati pressochè costanti;

la densità del siero fortemente aumentata non può far pensare ad una azione osmotica negativa.

Del resto anche la morfologia della citolisi che abbiamo descritta è sostanzialmente diversa da quella tutt'ora esposta e ne prendiamo non ultimo argomento per valorizzare l'ipotesi di un fenomeno specifico.

Di una azione leucolitica specifica l'es. tipico sarebbe presentato dal « siero leucolitico antileucemico » preparato da Lucatello trattando opportunamente animali da esperimento con una tecnica generica simile a quella adoperata per ottenere sieri emolitici nel montone e nel coniglio. Del resto anche *in vitro* per mezzo delle culture dei tessuti si sono ottenuti dei prodotti genericamente citolitici. I risultati positivi ottenuti inoculando questi sieri ai leucemici sono stati confermati da altre esperienze successive di Lindstroem.

Tra le leucolisine artificialmente provocate tengono il primo posto le Roentgenlisine, messe in evidenza *in vitro* dall'Hoffmann (1905) mescolando sangue leucemico non trattato con raggi X a siero di un soggetto da lungo tempo irradiato, ed *in vivo* da De Luca (1907) e poi da D'Ambrosio (1910) inoculando direttamente siero roentgenizzato nei leucemici.

Si parla anche di una benzoleucotossina a spiegare il meccanismo di azione della cura benzolica nelle leucemie.

Ma al di fuori di ogni trattamento è ormai di frequente osservazione che talvolta nelle leucemie croniche il numero dei gl. b. subisce delle oscillazioni notevolissime col sapraggiungere di malattie infettive intercorrenti (Schupfer), e specialmente, a parte le discussioni fatte sulla tubercolosi, la polmonite diplococcica (Kraus-Fröhlich-Grawitz e Hart), l'influenza (Dock-Müller), l'eresipela ed i processi suppurativi in genere (Weil-Müller-Fröhlich-Cabot-Fränkel, ecc.) portano a cospicue diminuzioni leucocitarie. Lucherini ha osservato l'influenza benefica che la malarioterapia può indurre nelle leucemie.

Questa esperienza clinica fece moltiplicare i tentativi di riprodurre il fenomeno litico inoculando nei leucemici delle sostanze di origine bacterica che agirebbero come leucotossine. Villa in un recente lavoro porta un interessante contributo di proteinoterapia aspecifica e con rassegna critica riassume molti altri tentativi fatti adoperando tossina streptococcica (Allaria), vaccinazione antitifica endovenosa (Moreschi-Carpi), siero antidifterico e tubercolina grezza (Pollitzer-Pal-Heuck-Allaria), stomosina antistreptococcica (Gasparrini), nonchè numerose sostanze tra cui cita l'estratto splenico (Bozzolo), la nucleina (Pollitzer-Pal), la pilocarpina (Schupfer), ecc.

Senonchè il Villa pone una critica sostanziosa all'affermazione che nella maggior parte di questi casi si tratti di vere e proprie sostanze specifiche che si producono nel siero, cioè di leucolisine specifiche nel vero senso della parola. Egli dice che « il momento della caduta leucocitaria che offre maggior difficoltà di comprensione non è tanto la leucolisi più o meno presto susseguente all'atto terapeutico tentato, poichè qualunque questo sia: tossine bacteriche, e processi infettivi sovrapposti, sieri diversi, benzolo, raggi X, proteine generiche, il primo fenomeno che si provoca è certo una diretta distruzione di elementi, quanto la persistenza della regressione dei « fenomeni leucemici », così che, come il Mari ritiene responsabile della distruzione cellulare che si può verificare nelle infezioni intercorrenti i

componenti proteici dei corpi bacillari, il Villa ritiene che la persistente leucocitolisi sia mantenuta dai prodotti di disfacimento dei leucociti inizialmente distrutti e costituti essenzialmente da sostanze proteolitiche. Quindi ad un'azione acuta prodotta da agenti leucotossici diretti segue un'azione lenta, continuativa dovuta alle proteine leucocitarie che si vengono man mano liberando. Nessuna specificità dunque in senso stretto si può attribuire a queste modalità di processi distruttivi.

Senza dubbio le obbiezioni mosse sono fortemente convalidate e di per sè vengono a togliere valore alle esperienze di laboratorio che pretendono di dimostrare la specificità di vere leucolisine specifiche dai risultati ottenuti ponendo a contatto sieri comunque resi leucolitici con gl. bianchi leucemici, poichè come osserva il Villa, l'ambiente costituito, ad esempio nei casi di previo trattamento con i raggi X, è saturo di proteine leucocitarie o comunque di proteine aspecifiche che poste a temperatura favorevole portano ad una vera digestione cellulare degli elementi sani senza bisogno di invocare altri meccanismi.

Inoltre sarebbe stato assai importante nel nostro caso lo studio della attività dei fermenti leucocitari specialmente nei riguardi dell'azione che avrebbero potuto esercitare nel circolo sui leucociti rimasti prima di venire eliminati; la ricerca non si potè subito valutare e perciò manchiamo di questo dato importante. Possiamo però dire che in genere quando dei fermenti leucocitari attivi vengono liberati in forte dose massiva, ad es. dopo intense irradiazioni, si ritiene che essi non solo agiscano continuando la citolisi delle cellule, debilitando anche la serie eritrocitica, ma che influendo sui centri termo-regolatori provochino delle febbri reattive anche cospicue: limitiamoci a considerare obbiettivamente che nel caso concreto accadde appunto l'inverso.

Ho voluto brevemente esporre quanto di generico si conosce circa le cause di leucolisi e sulle modalità consimili o diverse con le quali essa si svolge per dare maggior risalto ai fenomeni che indipendentemente da qualsiasi causa apprezzabile e quindi apparentemente primitivi si possono osservare seguendo con metodo lo svolgersi di alcune forme leucemiche ed anche per circoscrivere mano a mano il campo nel quale interpretare i fenomeni leucocitolitici che trovano riscontro tipico nel caso precedentemente descritto. Nè mi sono preoccupato nello svolgere le ricerche delle stesse critiche che tuttora sono state mosse specie al valore di alcune ricerche di laboratorio, per raccogliere poi nell'insieme un materiale più esteso in cui discernere a mio modo di vedere quanto era sufficiente ad attribuire un significato di tipica leucolisi da leucolisine specifiche a quella osservata. Infatti con i mezzi a nostra disposizione non possiamo certamente precisare là dove in un soggetto in leucolisi si esaurisca la potenzialità dell'agente che inizialmente distrugge il primo volume di gl. bianchi per cedere il posto all'opera continuatrice dei fermenti proteolitici da essi liberati e specialmente quando il fenomeno si è presentato con tanta violenza. Ma se seguiamo obbiettivamente come questo si è verificato nel caso in esame, ci convinciamo clinicamente ed ematologicamente del carattere reattivo del fenomeno citolitico per la cui aspecificità non abbiamo elementi da invocare come accade invece per gli altri casi su citati. Nè indagando minutamente nella storia clinica del decorso della malattia, nè con l'esame accurato dei

sintomi o con la valutazione della terapia applicata, riusciamo a scoprire elementi concreti cui addebitare l'insorgere della leucocitolisi che appare in tutti i suoi aspetti come un fenomeno primario; d'altra parte la distruzione cellulare si è iniziata bruscamente e si è svolta rapida nella sua massima entità, poichè in poche ore il fenomeno incomincia, decorre a guisa di *schok* e si esaurisce altrettanto rapidamente. Per questo è dimostrato che non si tratta di una graduale distruzione risultante dal sommarsi di più momenti leucolitici come può accadere nel corso della radioterapia in cui l'azione a distanza di zona irradiata e di tempo è ormai un fatto universalmente assodato; nel caso nostro l'effetto più semplice di un intervento di sostanze autolitiche liberate globalmente dalle cellule in massa disfatte deve essere relativamente più scarso della causa primaria e forse contribuire solo a mantenere basso il tasso leucocitario, vincendo ancora l'impulso leucoformatore del tessuto iperplastico, fino a totale eliminazione dei residui proteolitici con espressione nella aumentata quantità di acido urico espulso per le urine.

Deve a mio modo di vedere trattarsi di una reazione generale di tutto l'organismo, come un tentativo di crisi risolutiva, se si vuole aspecifica verso la malattia considerando il rapido nuovo sopravvento delle caratteristiche morbose, ma per lo meno specifica contro il sintomo fondamentale della « leuco-emia »: gli elementi leucemici circolanti rappresentano una condizione abnorme ed a simiglianza delle proprietà agglutinanti, emolitiche e batteriolitiche che si verificano nel siero, così esso potrebbe divenir sede di autoleucolisine nel senso dei comuni anticorpi.

I sintomi obbiettivi e subbiettivi che precedono accompagnano e seguono la lisi non possono essere nell'insieme considerati come effetto unico di questa; non è facile dare ad essi una giusta interpretazione teorica anche per l'assoluta mancanza di dati etiologici sulla natura della malattia. Mi basta quī richiamare l'attenzione sulla loro violenza di comparsa e di decorso senza causa obbiettivamente apprezzabile, ponendoli di fronte alle modificazioni radicali ad essi seguite nel reperto ematologico.

Tra le indagini di laboratorio che si sono potute eseguire in questo caso voglio sottolineare soltanto quelle che riguardano la morfologia della leucolisi osservata all'ultra microscopio sia sul sangue direttamente prelevato dall'ammalato sia ed in modo caratteristico sugli aspetti ottenuti ponendo a contatto nei vari periodi della malattia siero e leucociti, ciò che mi ha permesso di ricostruire delle fasi interessanti di questa distruzione cellulare.

RIASSUNTO.

L'A., partendo dallo studio clinico di un caso di linfoadenosi leucemica a decorso subacuto che durante il periodo di osservazione presentò, indipendentemente da qualsiasi trattamento, delle crisi di distruzione di globuli bianchi (70.000 in 48 h circa), ha portato la sua osservazione sull'azione intensamente leucolitica che il siero di sangue del malato presentava durante tali crisi sia per i propri globuli, sia, in minor grado, per i globuli bianchi di altri ammalati.

Le osservazioni praticate prevalentemente all'ultramicroscopio hanno fornito dei dati morfologici nettamente differenziabili dalla comune lisi cel-

lulare in vitro, che lumeggiano alcuni particolari episodi che frequentemente si osservano in diversi gradi di intensità nel decorso clinico e nei quadri ematologici delle leucemie.

BIBLIOGRAFIA.

ACHARD, RAMOND, FEUILLIE. *Quelques recherches sur la résistance et l'activité des leucocytes.* Comptes-Rendus de la Société de Biologie, séance du 11 juillet 1908, pag. 56.

ACHARD et FOIX. *Recerches de l'activité leucocytaire au moyen des levures de Muguet.* Ibid., séance du 28 novembre 1908, pag. 510.

ID. ID. *Le povuoir leuco-activant des humeurs.* Ibid., séance du 5 décembre 1908, p. 553.

ACHARD et RAMOND. *L'activité de l'absorption leucocytaire etudiée par la coloration vitale au rouge neutre.* Ibid., séance du 19 décembre 1908, pag. 656.

ID. ID. *Recherches sur la résistence leucocytaire.* Ibid., séance du 16 janvier 1909, p. 110.

ID. ID. *Diagnostic par le rouge neutre de l'état de vie ou de mort des leucocytes dans les liquides pathologiques.* Ibid., séance du 8 mai 1909, pag. 736.

ALLARIA. *Dell'azione delle tossine batteriche sui tumori e sul sangue leucemici.* La Clinica Medica Italiana, 1902, pag. 751.

ASCOLI e MORESCHI. *Lavori del Congr. di Med. Interna*, 1901.

AUBERTIN et BEAUJARD. *De l'action des rayous X sur les myélomatoses.* Archives des mal. du coeur, ecc., 1914, n. 5.

AUBERTIN. *Traitement de la leucemie myeloïde par le beonzol.* Journal méd. français, 1922, n. 10, pag. 445.

BANTI. *Trattato di anatomia patologica.* Soc. Edit. Libraria di Milano, 1917.

BÉCLÈRE et BULLIARD. *Variations leucocytaires dans la leucémie myéloïde sous l'influence des rayons de Roentgen. Rapport de sensibilité des différents éléments à l'action de ces rayons. Echelles de sensibilité.* Soc. de Radiol. Méd. de Paris, avril 1909.

BELFANTI. *La terapia proteinica aspecifica nella pratica e nella teoria.* Policlinico, Sez. pratica, 1922, fasc. 20.

BARMANN e LINSER. *Ueber die locale und algemeine Wirkung der Röntgenstrahlen.* Münch. Med. Woch., 7 giugno 1904.

CENTANNI. *Trattato di immunologia.* Milano, 1921.

CLERC-NOVEAU. *Traité de Médecine.* Masson et C., éditeurs, fasc. IX, pag. 438, 1927.

CURSCHMANN et GAUPP. *Ueber den Nachweis des Röntgenleukotoxin im Blute bei lymphatischer Leukamie.* Münch. Med. Wochenschr., n. 50, 12 dic. 1905.

D'AMBROSIO. *Atti del Congr. di Med. Int.*, 1909-1910.

DAZZI. Giornale di Clinica Medica, 1921.

DE LUCA. *Azione del siero di sangue degli animali trattati con i Raggi X nella leucocitosi sperimentale.* Arch. Farmac. Sperim. Scienze affini, vol. VI, pag. 18, 1917.

FERRATA. *Le emopatie.* Soc. Editrice Libraria, 2ª ediz., 1919.

FREY und HAGEMANN. *Adrenalin Lynphocytose zur Funkionsprüfung der Milz.* Zeitsch. f. Klin. Med., 1921.

FIESSINGER et MARIE. *A propos d'un cas de leucémie aiguë myélogène à forme hémorragique.* Soc. méd. des hôp., 15 janv. 1909; *Le ferment protéolytique des leucocytes.* Journ. de physiol. generale, juillet-oct. 1909.

FORTI. *Ricerche fisiologiche sui leucociti sopravviventi.* Arch. di Fisiol., vol. XXIV, fasc. 4. Firenze, 1926.

FRONTALI. *Linfoadenia leucemica con successiva fase aleucemica.* Rivista clinica Pediat., vol. XXVI, fasc. 10, pag. 729, 1928.

GASBARRINI. *Contributo allo studio della leucemia acuta linfatica.* Boll. della Soc. Med. Chir. Pavia, 1919.

GAVIATI. *Sulle alterazioni morfologiche e degenerative del sangue di animali sottoposti ai raggi X, studiate col metodo della colorazione vitale.* Haematologica, 1920, pag. 273.

GIRAUD et PARES. *La crise hémoclasique du mal des irradiations pénétrantes.* Presse Médicale, 1921, n. 75.

GIUDICEANDREA. *Leucemia acuta ecc.* Policlinico, Sez. prat., anno IX, pag. 1321.

GOJA. *Leucocitosi adrenalinica nelle leucemie*. Presse Médicale, 1922, n. 34.
GOSIO. *Sul potere mielotossico e leucolitico di alcuni sieri leucemici*. Parma, 27° Congr. di Medicina Interna, 1927.
GOODMANN H. *Le leucotossine nei sieri normali*. Journ of infectious Diseases, mars 1908.
HELBER e LINSER. *Experimentelle Untersuchungen ueber die Einwirkung des Roentgenstrahlen auf des Blut*. Münch. Med Woch., 11 aprile 1905.
JOLLY. *Sur les mouvements amiboides des globules blancs du sang dans la leucémie*. S. de Biol., 8 janvier 1898.
ID. *Sur la survie des leucocytes*. Comptes-Rendus de la Soc. de Biologie, 22 oct. 1910, 26 avril 1913.
ID. *Traité tecnique d'Hématologie*. Paris, 1923.
LINDSTROEM. *Expériences sur les animaux de traitement par le sérum leucolytique, ecc.* Archives des maladies du coeur etc., 1901, n. 4.
LUCATELLO. *Lavori del Congr. di Med. Interna*, 1901.
LUZZATTO. Arch. mal. du coeur, 1916, t. IX, pag. 519.
MARI. *Sulla vitalità dei globuli bianchi del sangue*. Policlinico, Sez. med., 1905, nn. 5 6 e 7.
MORESCHI. *Leucemia e morbi affini· terapia delle leucemie*. XXIV Congresso di Med. Int. 1914.
MÜLLER. *Zür Leukämie-Frage, ecc.* Deutsch. Arch. f. Klin. Med., 1891.
OLLINO. *Influenza dei raggi X sugli elementi ematici in vivo ed in vitro*. La Clin. Med. Ital., 1915, pag. 373.
OETTIGER SAUPHAR FIESSINGER. *Des anémies et des processus sémeiotiques survenant dan les leucémies au cours du traitement radiothérapique*. Archives des maladies du coeur, maggio 1910, n. 5.
POLLITZER. Wien. Klin. Rundschan., 1899.
QUADRONE. *Klinische und experimentelle Untersuchungen ueber die Wirkungen der Röntgenstrahlen*. Zentralblatt f. inn. Med., 27 maggio 1905, pag. 251.
ROCHE et MOSER. *Lynphomatose medullaire aiguë aleucémique, leucopénie extrême pissée leucemique transitoire*. Bullettins et mémoires de la Soc. médicale des hôpitaux de Paris, n. 40, pag. 1772, 30 dicembre 1926.
SANGUINETTI. *Il meccanismo produttore della leucocitosi adrenalinica*. Policlinico, Sez. med., 1921.
SCHUPFER. *Studi sulle leucemie e pseudoleucemie*. La Riforma Medica 1905, nn. 22-23-24.
ID. *Studi sulle leucemie e pseudoleucemie*. Policlinico, Sez. med., 1905, n. 4.
SCHULTZE. Münchner Med. Woch., n. 4, 1919.
VILLA. *Osservazioni cliniche sulle leucemie. Saggio di proteinoterapia aspecifica. Rilievi critici sulla leucolisi terapeutica*. Haematologica, vol. 5, pag. 147, 1924.
ID. *Biochimica e terapia sperimentale*, 1921, f. VI.
WASHBURN. Amer. Journ. of Diseases of Children, vol. 29, 1925.
ZYPKIN. Virchows Arch., vol. 209, 1912.

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal Prof. VITTORIO ASCOLI.

Contributo allo studio dei megacariociti sopravviventi in vitro

Dott. MARIO TORRIOLI, assistente volontario.

Tentare di riassumere anche nella più schematica delle forme tutta la quantità di lavori e contributi pubblicati in questi ultimi anni sulla morfologia, fisiologia e fisiopatologia dei megacariociti e sulla eventuale derivazione da essi delle piastrine, richiederebbe una lunga deviazione dal piano e dagli scopi del presente lavoro, per cui rimando alla bibliografia raccolta e ampiamente riferita in una rivista sintetica che sarà pubblicata

separatamente. Mi limiterò a ricordare come i contributi più validi sia nel campo dei sostenitori che degli oppositori della teoria del Wright siano stati portati da scienziati italiani. Da una parte, per non citare che i maggiori, Cesaris-Demel, Ferrata e Negreiros Rinaldi, Foà, Di Guglielmo; dall'altra Pianese e Perroncito.

Oggi la più gran parte degli autori accetta la teoria della derivazione delle piastrine dal megacariocito sia pure modificando notevolmente la teoria primitiva di Wright. Da qualche tempo però la questione rimane stazionaria malgrado il valore degli studiosi in essa impegnati; e ciò per causa, a mio modo di vedere, dell'indirizzo prevalentemente anatomico fino ad ora dato alla maggior parte dei lavori, e degli argomenti principalmente anatomici portati nelle discussioni.

Se è indubbio infatti che l'osservazione anatomica deve stare alla base di ogni nostra nozione di fisiologia è altrettanto giusto l'affermare che il risalire al concetto fisiologico dalla pura e semplice osservazione morfologica è una via non scevra di pericoli perchè può prestarsi talora ad interpretazioni diverse e perfino opposte.

Già il Wright stesso aveva intuito il punto morto della questione che i suoi lavori avrebbero sollevato ed aveva ricorso alla diretta osservazione dei megacariociti viventi al tavolo riscaldabile, ma dopo aver osservato dei leggeri movimenti ameboidi del bordo ialino del protoplasma di questi ha abbandonato il sistema nè, che io sappia, vi è più ritornato.

Un metodo teoricamente ideale e a prima vista rispondente a tutte le esigenze dell'argomento, sarebbe quello della cultura dei tessuti in vitro. Senonchè tutte le possibili riserve vanno fatte circa l'applicazione al vivente dei risultati ottenuti con tale metodo, non dimenticando che le cellule coltivate in vitro si trovano sempre in condizioni talmente lontane dalla normalità che voler riportare a questa i risultati ottenuti è sempre impresa difficile e talora impossibile.

Malgrado tali riserve e tali incertezze mi sono accinto allo studio dei megacariociti coltivati « in vitro » con il proposito di limitare il mio lavoro alla osservazione stretta dei fatti avvenuti lasciando piccolissima parte alla interpretazione personale.

La priorità su un tal genere di ricerca spetta al Wright.

Altri che abbiano studiato i megacariociti da questo punto di vista, pur nello stuolo numeroso di autori che si sono occupati della cultura di organi ematopoietici in vitro, non esistono e sono per lo meno da me ignorati.

È quanto mai arduo, infatti, raccogliere una bibliografia completa data la enorme congerie di lavori sull'argomento e la incompletezza dei cataloghi e dei riassunti generalmente consultati. Non è mia intenzione d'altronde stabilire priorità, ma portare semplicemente il mio contributo alla questione.

Tecnica. — È noto come il metodo della cultura in vitro dei tessuti, preconizzato e potenzialmente contenuto sulle esperienze di Cohnheim sulla cornea estirpata e sulla infiammazione del mesentero della rana, va fatta abitualmente risalire alle esperienze di Harrison che nel 1907 incluse dei frammenti di tessuto in linfa coagulata per studiare la rigenerazione dei nervi.

Le innovazioni di Burrows e quindi di Carrel che introdussero come mezzo di cultura il plasma sanguigno dettero al metodo una tale sicurezza tecnica che esso andò in pochi anni per le mani di molti. Ciò se giovò alla sua popolarità nocque al suo valore scientifico perchè l'inabilità dei principianti accanto agli enormi progressi di tecnica dei vecchi maestri generò una incomprensione ed una confusione che produssero ben presto un senso di ingiustificato ed eccessivo scetticismo. Oggi si deve riconoscere però che, lungi dall'essere cosa inutile, il metodo può dar molto se interrogato con severità di giudizio e serenità di osservazione. Con questo proposito mi son valso di esso tenendo ben presente sulla difficoltà di applicazione quanto ho detto poco sopra.

Il materiale di studio di cui mi son valso esclusivamente è stato il midollo osseo della diafisi delle ossa lunghe di giovani cavie possibilmente gravide. In queste condizioni il midollo della diafisi abbondante ed in piena attività è un ottimo terreno di studio sia per il numero delle forme sia per la loro perfetta rassomiglianza a quelle del midollo osseo umano, se si eccettua qualche piccolo particolare tintoriale, quale la maggior affinità per i coloranti acidi delle granulazioni neutrofile.

In particolar modo adatto al mio scopo il materiale prescelto si presentava per il numero e la qualità di megacariociti in esse contenuti. In midollo di giovani cavie infatti questi abbondano. Si presentano di dimensioni diverse ma sempre notevoli (da 10 a 30 volte un globulo bianco) tanto che è facilissimo in tagli istologici o in strisci riconoscerli anche a piccolo ingrandimento. Il nucleo è delle forme più variate. Da quella classica paragonata ad una sfera cava fenestrata a quella più frequente di grosso salsicciotto ravvolto su se stesso. Nel protoplasma anche delle forme osservate su strisci e colorate col May Grümwald-Giemsa che meglio si prestano ad una osservazione, non sempre son riconoscibili i tre strati concentrici, prendendo spesso il sopravvento il secondo. Ad ogni modo non mancano delle forme perfettamente tipiche e complete. Non mi è occorso mai di vedere alla periferia delle forme ricordanti anche lontanamente delle piastrine, però dico subito che una tale osservazione, portata da molti come confutazione ideale alla dottrina di Wright, non ha per me nessun valore in pro od in contro di questa come non ne avrebbe avuto del resto l'osservazione opposta, specialmente se praticata su materiale strisciato. La dimostrazione fotografica di tali forme è in fondo al lavoro.

Come mezzo di cultura era ovvio pensare al plasma dello stesso animale fornitore del materiale. Dirò subito che questo ho fatto malgrado le gravi difficoltà a cui espone il lavoro con un sangue così facilmente coagulabile come quello della cavia. Per prevenirmi contro una tale facilità di coagulazione sono stato costretto a procedere con grande rapidità alla tecnica seguente. Aperto con pochi colpi di forbice il torace della cavia sotto narcosi eterea pungevo il ventricolo sinistro con una breve cannula di vetro tirata a punta e piegata ad angolo ottuso sterilizzata a 140° a secco per 2 ore dentro un vasetto di olio di vasellina. Lasciavo scorrere per un po' il sangue che usciva subito abbondante e ne raccoglievo quindi circa un centimetro cubico in una provettina sterile paraffinata e ghiacciata in cui avevo messo precedentemente altrettanta soluzione fisiologica sterile. In alcune esperienze, di cui in appresso parlerò, la soluzione fisiologica fu colorata con frazione di goccia del litiocarminio preparato in so-

luzione di Grübler. Proceduto quindi alla centrifugazione in un pozzetto contenente ghiaccio, e separata la massa globulare del plasma e raccolto quest'ultimo passavo all'allestimento delle culture.

Una parte di queste fu fatta seguendo le regole comuni della tecnica, includendo cioè un frammentino di tessuto entro una goccia di plasma larga e sottile. Un'altra parte venne allestita secondo la tecnica seguente suggeritami dalle speciali esigenze del lavoro. Un frammento un pochino più grande del solito di tessuto bagnato di soluzione fisiologica afferrato con un paio di pinze veniva strisciato delicatamente sulla superficie del vetrino copri-oggetti, quindi il materiale così rimasto attaccato veniva subito ricoperto da un sottile strato di plasma che presto coagulava.

Si veniva così ad ottenere una specie di striscio vivente comodissimo per molte delle osservazioni di cui parlerò in seguito.

Non mi resta da aggiungere altro se non che venne bandito l'uso di ogni estratto d'organo e d'embrione che sarebbe stato per il mio scopo inutile se non addirittura dannoso. Parimenti inutili erano al mio scopo tanto i trapianti che i ringiovanimenti delle culture. Per questo ho stimato forse più esatto parlare di sopravvivenza piuttosto che di vera e propria cultura.

Osservazioni. — Se prendiamo in esame una cultura allestita per strisciamento del materiale, subito dopo la preparazione, riesce facile con un buon obbiettivo a secco o ad immersione riconoscere tutte le forme che abitualmente si trovano nel midollo, imprigionate nel coagulo, tra queste, che non mi fermerò a descrivere dettagliatamente, si notano subito delle forme grandi e talora enormi che richiamano l'attenzione anche per la speciale opacità e granulosità del loro protoplasma. Non è difficile qui affermare trattarsi di megacariociti. Ad un più attento esame si nota come quasi tutta la parte ben visibile sia costituita da una massa uniformemente granulosa, a granuli minutissimi. Se io dovessi ricorrere ad un paragone per il protoplasma megacariocitico a fresco, lo rassomiglierei ad una piccola colonia di cocchi nei primi stadi di sviluppo veduta a mediocre ingrandimento. Fochettando è anche facile riconoscere come tutta la massa imprigionata nel reticolo del coagulo, è irregolarmente disposta nei diversi piani a grossi mammelloni più o meno sporgenti. È precisamente in uno di questi mammelloni che si riesce più o meno facilmente a riconoscere il nucleo. Questo è generalmente grosso, più chiaro del protoplasma, situato indifferentemente sia al centro, sia alla periferia, e di una forma che a me sembra paragonabile a quella di un grosso salsicciotto acciambellato. Data la difficoltà dell'osservazione è difficile dire se nell'interno di esso sia una qualche particolare struttura. Tornando al protoplasma diremo che in esso sono raramente riconoscibili, oltre la finissima spolverizzazione sopradescritta, dei grossi granuli rifrangenti sparsi qua e là; e, molto meno raramente, elementi di qualsiasi genere del midollo che vanno dal globulo rosso maturo ai mieloblasti e mielociti prevalentemente eosinofili. Fochettando attentamente si può agevolmente riconoscere come tali elementi siano sempre *alla superficie* del protoplasma megacariocitico. Mi limito qui a questa semplice osservazione; torneremo più tardi su di essa per maggiori dettagli e per una sua possibile interpretazione.

Alla periferia del protoplasma granuloso, se il megacariocito non si

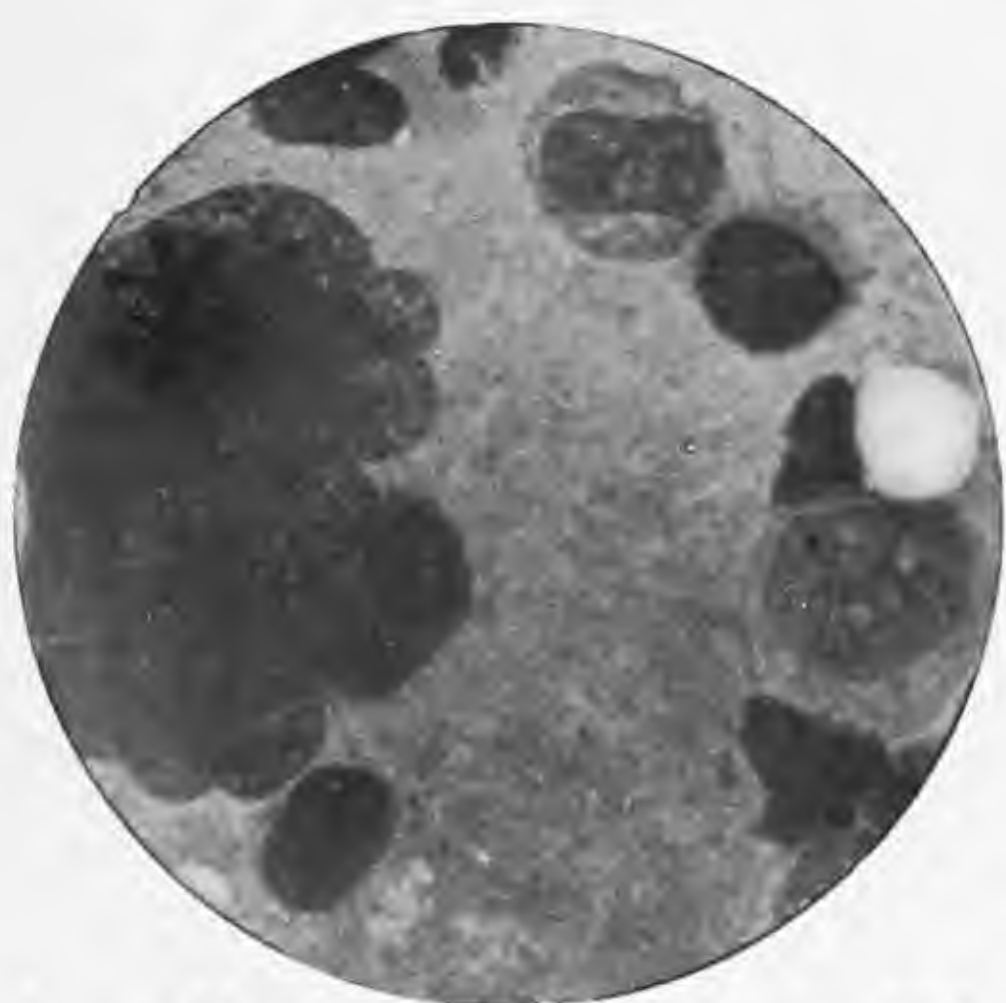



Fig. 1. — Megacariocito di cavia. Col. May-Grünwald-Giemsa × 1300 diametri.

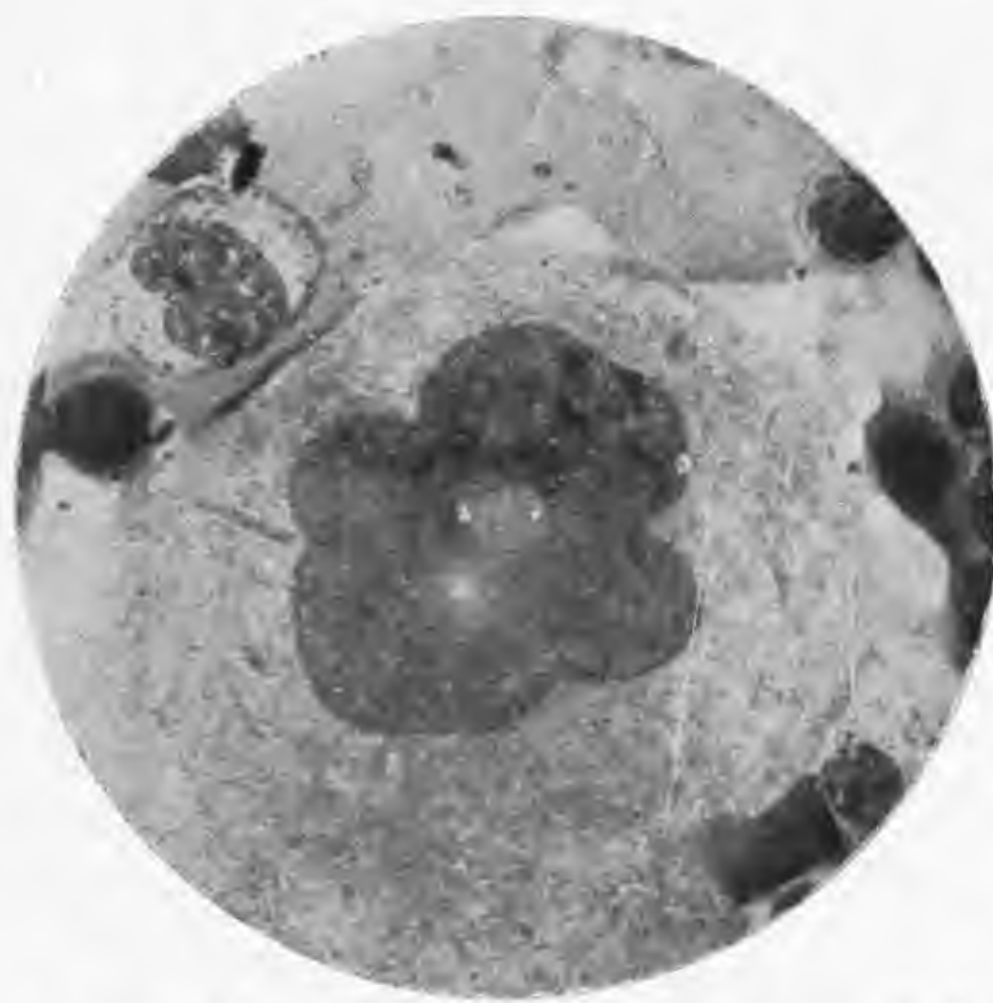



Fig. 2. — Megacariocito umano. Col. May-Grünwald-Giemsa × 1300 diametri.

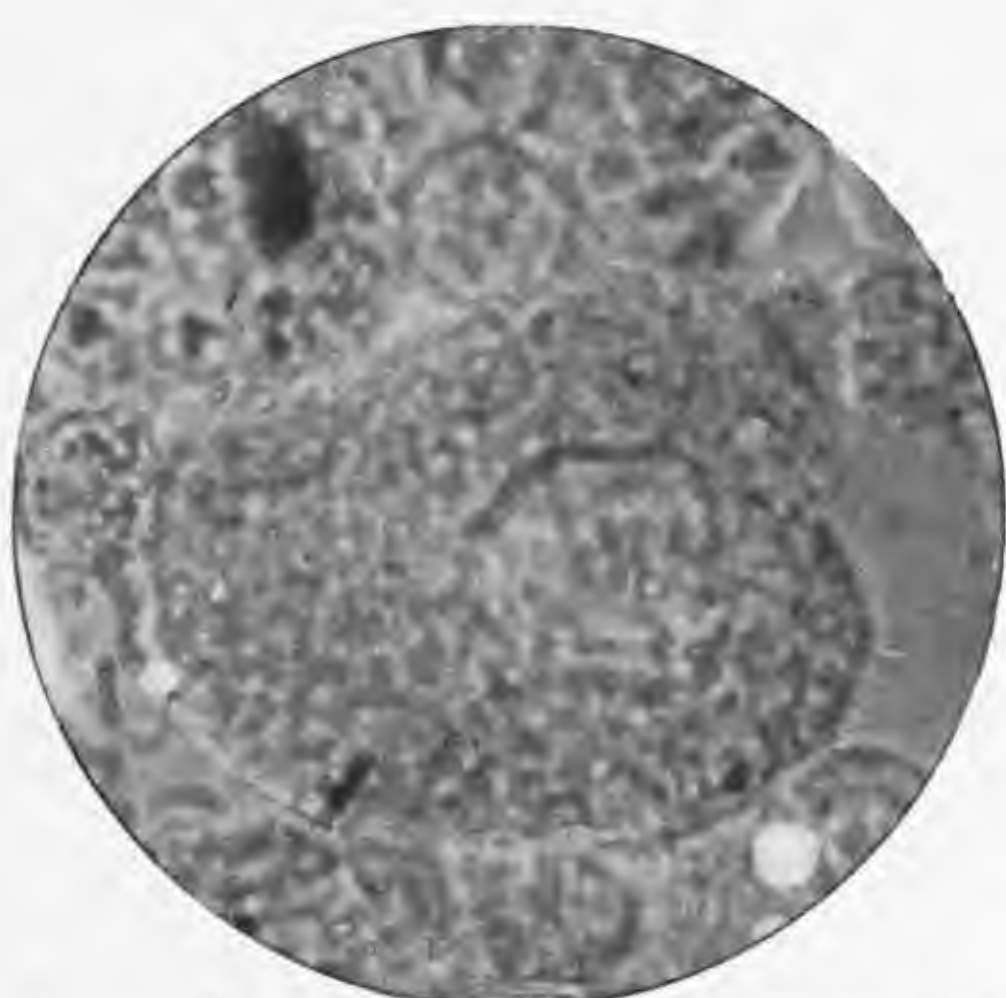



Fig. 3. — Megacariocito di cavia sopravvivente in vitro. Cultura 72 ore × 1000 diametri.

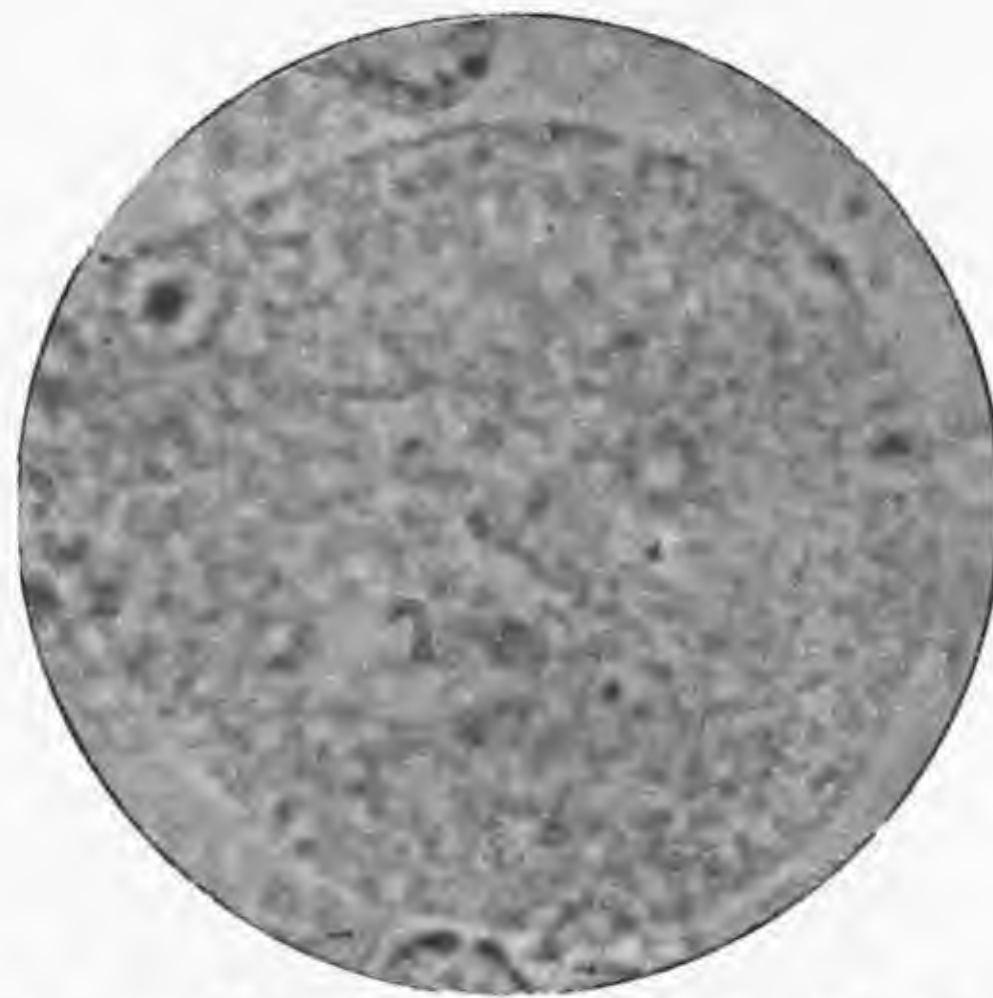



Fig. 4. — Megacariocito di cavia sopravvivente in vitro. Cultura 48 ore × 1300 diametri.

Fig. 5. — Cultura di midollo osseo di cavia di 72 ore. Illuminazione in campo oscuro. Al centro un megacariocito × 1300 diametri.

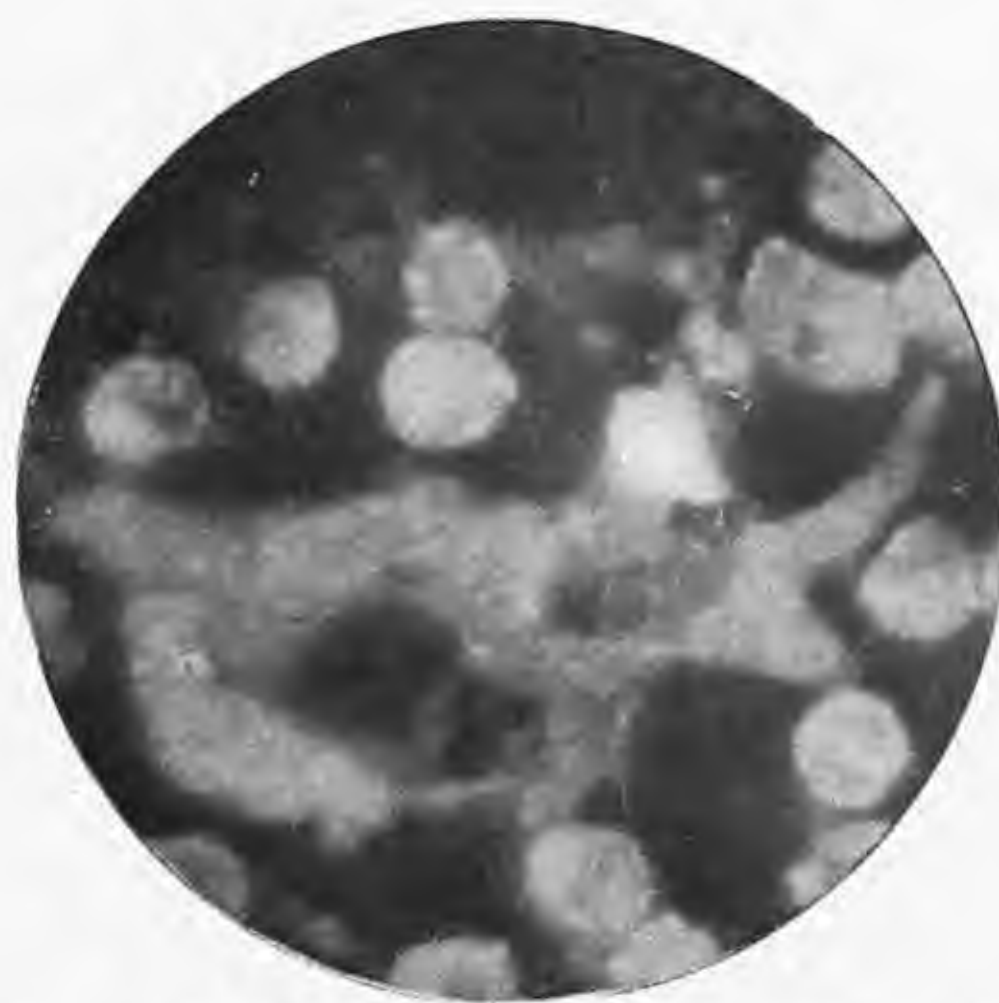



Fig. 6. — Cultura di midollo osseo di cavia di 120 ore. Illuminazione in campo oscuro. Al centro un megacariocito × 1300 diametri.

trova attorniato da un eccessivo numero di cellule che ne rendano invisibili i contorni non è difficile riconoscere un sottile alone di protoplasma ialino, corrispondente al terzo strato esterno del megacariocito colorato. È pure facile spiegarsi il perchè della sottigliezza di tale strato, che nei preparati per striscio appare abbastanza sviluppato tenendo conto della diversissima condizione in cui le cellule si trovano in uno striscio, ove sono schiacciate e disseccate; ed in una cultura ove sono invece globose e raccolte su se stesse più ancora che nei tessuti normali. La stessa considerazione spiega perchè nessuna traccia del primo strato protoplasmatico, cioè l'alone ialino perinucleare descritto dagli istologi, sia visibile in cultura.

Nelle culture allestite col metodo classico del frammentino di tessuto incluso nella goccia di plasma, bisogna aspettare un certo numero di giorni che va dai 3 ai 7, prima di poter osservare nell'alone di cellule migrate dei megacariociti. L'aspetto qui è sostanzialmente lo stesso, però si tratta sempre di forme notevolmente più piccole, più distese, giacenti sopra uno stesso piano e quindi molto più adatte agli scopi della osservazione.

Conosciuto così l'aspetto sotto cui i megacariociti si presentano in cultura possiamo senz'altro passare allo studio della loro attività in questo ambiente artificiale di vita. E cominceremo dalla mobilità. È noto come in culture di midollo osseo tutte le cellule, tranne pochissime tra cui i globuli rossi, sono dotate di movimento, portando, beninteso, la temperatura ad un grado sufficientemente alto, cioè intorno ai 37°,5'. Tali movimenti visibilissimi se si spinge la temperatura verso i 38° sono di due generi. Uno che si esplica sotto forma di correnti protoplasmatiche influenti sul contorno cellulare ma non sulla traslazione dato il suo carattere di incoordinazione, l'altro a netto carattere traslatorio effettuantesi pure per mezzo di correnti protoplasmatiche questa volta ordinate e sistematiche che vengono per dir così a rovesciare la cellula nella nuova sede verso la quale era stato già emesso un grosso pseudopodio. Orbene dirò subito che assolutamente nulla di tutto ciò ho potuto mai osservare in un megacariocito. Malgrado lunghe e pazienti ore di osservazioni, malgrado lo spingere la temperatura al disopra dei 38° non mi è stato possibile notare la più piccola corrente protoplasmatica non la più piccola variazione nei contorni, nonchè veri e propri movimenti di traslazione. Megacariociti fissati la sera sotto l'obbiettivo del microscopio, mentre tutte le cellule attorno davano segno di mobilità almeno con correnti interne protoplasmatiche, furono ritrovati la mattina seguente allo stesso posto, della stessa forma, e con lo stesso contorno. Una unica eccezione va fatta per il sottile orletto ialino, in condizioni buone di visibilità di questo. Solo in questo caso con lunghe osservazioni ho creduto di vedere delle piccole oscillazioni nel margine, delle deformazioni momentanee, paragonabili ad una seghettatura; rudimenti di mobilità riportabili tutti a quelli descritti dal Wright come uno dei primi argomenti della derivazione della piastrina del megacariocito.

Ed ora una domanda. Se la mobilità del megacariocito è nulla o addirittura insignificante, com'è che lo ritroviamo dopo qualche giorno ad una certa distanza dall'espianto centrale? Confesso di non essere mai riuscito a sorprendere la fuoriuscita dei megacariociti dal pezzo espiantato, non posso quindi dare una risposta alla questione, devo dire però in via pregiudiziale che come è facile trovare in pieno alone di migrazione dei globuli rossi privi per sicuro di movimenti, ugualmente si potrebbe avere una

traslazione dei megacariociti con altro mezzo che non con i movimenti attivi, quali potrebbero essere correnti del plasma dentro il reticolo di fibrina chemiotassi o altro. Solo in via del tutto ipotetica si potrebbe pensare qui al verificarsi del meccanismo da Cesaris Demel invocato, che migrassero, cioè, delle forme irriconoscibili di premegacariociti che solo in un secondo tempo con un rapido processo di maturazione prendessero sul posto l'aspetto di megacariociti adulti. Tutto ciò, ripeto, in via di semplice ipotesi di possibilità lsciando completamente impregiudicata la questione che solo successivi lavori potranno chiarire.

Possiamo quindi passare al secondo punto: il potere fagocitario. Il comunissimo reperto tanto su strisci che su sezioni istologiche di forme midollari incluse nel protoplasma megacariocitico fu interpretato subito in due modi diametralmente opposti. Da una parte si disse trattarsi di fagocitosi, dall'altra si parlò di infiltrazione di globuli bianchi nel protoplasma megacariocitico a scopo distruttivo. Un terzo gruppo negò l'una e l'altra interpretazione dicendo trattarsi di semplice sovrapposizione.

Le mie osservazioni sui megacariociti viventi depongono per quest'ultima interpretazione. Già ho detto come una attenta fochettatura dia come evidente la posizione superficiale degli elementi sovrapposti rispetto al protoplasma dei megacariociti, ma un altro argomento biologico illumina notevolmente il problema. Gli elementi che io chiamerei addossati ai megacariociti non vanno incontro a quella rapidissima alterazione prima e alla totale distruzione poi che è destino costante ad ogni cellula fagocitata, specialmente in una cultura dove tali processi sono attivati. Ho potuto osservare mielociti eosinofili, riconoscibili alla loro grossa granulazione, rimanere integri in tali condizioni per giorni e giorni. Perfino i fragilissimi globuli rossi restano così inalterati per tanto tempo quanto quelli liberi e forse anche più a lungo.

Nè credo sia difficile affermare che i globuli bianchi attaccati ai megacariociti non siano lì ad esercitare azione litica o digestiva. Tale azione avrebbe infatti tutto il tempo di svolgersi e di dare i suoi effetti sotto i nostri occhi mentre come ho detto il reperto resta assolutamente invariato. E tutto ciò in una cultura in vitro dove nessun ordine di fenomeni è tanto manifesto ed esageratamente esteso e rapido come la fagocitosi e l'autolisi.

La mia impressione è che il protoplasma megacariocitico altamente vischioso trattenga a sè le cellule con le quali viene a contatto specialmente durante le manipolazioni un po' violente, come indicherebbe una maggior frequenza di questi fenomeni nelle culture preparate per spremitura, che in quelle ordinarie.

Come complemento allo studio della fagocitosi dirò che i megacariociti non si colorano vitalmente. Tracce di litiocarminio aggiunte alla soluzione fisiologica preparata per la diluizione del sangue, provocano nella cultura entro le 24 ore una netta colorazione di tutti gli elementi reticoloendoteliali e in special modo dei macrofagi. Mai traccia di colore ho potuto riscontrare nel protoplasma megacariocitico.

Possiamo ora passare all'ultima e più delicata domanda a cui ho cercato di rispondere con le mie osservazioni. È possibile riconoscere in vitro nel protoplasma megacariocitico qualche trasformazione che si possa interpretare come piastrina? E in caso positivo tali formazioni evolvono, si fanno più numerose, e forse anche in qualche modo si distaccano?

Credo utile premettere qui come il protoplasma delle cellule coltivate in vitro sia abitualmente carico di granulazioni di vario genere di cui alcune, sono comuni a tutte le cellule e vengono riguardate come tipiche delle culture, altre differenti per ciascun differente tipo di cellula e inerenti alle diverse funzioni da queste adempiute. L'aspetto più abituale delle prime granulazioni è quello di goccioline di varia grandezza che vanno da una disseminazione sottilissima, sino a forme vere e proprie di vacuoli; però accanto a queste si notano facilmente granulazioni non rifrangenti opache simili a polverizzazioni irregolarmente distribuite per tutto il protoplasma. Il corpo del megacariocito è generalmente immune da tali formazioni essendo le prime ridotte a qualche grossa goccia rifrangente sepolta nella massa protoplasmatica, e rimanendo le seconde del tutto assenti, almeno per quanto è dato distinguere nel secondo strato del protoplasma già di per sè uniformemente granulare. In queste condizioni relativamente buone di osservabilità ho potuto portare la mia attenzione sull'orletto ialino quando questo appariva in special modo evidente. Posso dir subito che nella maggior parte dei casi la ricerca fu completamente negativa, e che solo in alcuni rari casi mi è stato possibile osservare delle piccole massette granulose ricordanti un po' l'aspetto del secondo strato. Debbo pur aggiungere che dove tali formazioni non si trovarono nelle prime ore di cultura, non comparvero neppure nei giorni seguenti, e dove sull'inizio erano presenti esse rimasero immutate in seguito, e, se pure, in un caso scomparvero in seguito a una serie di quei movimenti dell'orletto ialino sopra descritti.

Non contento di queste osservazioni a fresco ho fissato alcune culture vecchie da quattro a dieci giorni e dopo d'averle lavate in soluzione fisiologica tiepida e lievemente alcalina le ho fissate in Zenker-formolo e dopo prolungato lavaggio, colorate, alcune in ematossilina-eosina, altre in Giemsa. Anche così preparate esse mostravano i megacariociti visibilissimi e discretamente conservati. Essi liberati dalle forme circostanti che con invecchiamento della cultura erano andate distrutte apparivano a bordi frastagliati prolungantisi in alcuni punti sotto forma di pseudopodi. Dappertutto i bordi erano nettissimi e ben definiti; nessuna forma che potesse essere interpretata come piastrina. Nessuna piastrina d'attorno. Da notare che gli elementi rimasti addossati al megacariocito, erano meglio conservati delle forme libere.

* * *

Quanto siamo fino ad ora andati osservando in vitro può essere senz'altro applicato al vivente? Già abbiamo detto come ad una tale domanda vada risposto senz'altro di no e perchè. Se però non si può pretendere di riconoscere in vitro lo specchio esatto dell'attività della cellula in condizioni normali, è ben vero che a grandi linee alcune attività fondamentali della cellula stessa sono conservate in cultura ed anzi messe maggiormente in rilievo. Tra queste attività vanno messe la mobilità, l'attività fagocitaria, la colorabilità vitale. Senza dilungarci oltre, accetteremo quindi come riferibili al megacariocito in condizioni normali le osservazioni praticate in vitro. Con ben altra prudenza dovremo giudicare la completa negatività di ogni attività piastrinopoietica dei megacariociti in vitro. È indiscutibile che strappando così l'elemento a tutti gli stimoli umorali, a

tutte le connessioni morfologiche, funzionali e nervose, il fatto della mancata elaborazione di piastrine perde buona parte del suo valore. D'altronde è pur vero che tutte le altre cellule mieloidi subiscono in vitro dei processi di maturazione abbastanza simili alla normalità; che la serie rossa evolve spesso fino al normoblasto; che la serie bianca raggiunge, prima di degenerare e di scomparire, delle forme ricordanti molto da vicino il mielocito e che le cellule reticolari si caricano di granuli simili a quelli che si ritrovano negli istiociti di midolli cronicamente intossicati ed irritati. Perchè dunque i soli megacariociti dovrebbero così totalmente sospendere la loro funzione se la piastrinogenesi fosse una maturazione specifica e fisiologica del loro protoplasma? E perchè avverrebbe questo pur essendo i meg. tra gli elementi meglio adatti e più lungamente resistenti alla vita in cultura? Non posso rispondere a queste domande e nulla aggiungerò, non volendo concludere laddove io non sia in grado di farlo.

RIASSUNTO.

L'A., valendosi della tecnica della cultura dei tessuti in vitro, ha studiato la mobilità, l'attività fagocitaria ed una eventuale azione piastrinopoietica dei megacariociti. Mentre, basandosi sui risultati ottenuti, nega la mobilità e l'attività fagocitaria di tali cellule, non si crede autorizzato a concludere circa l'attività piastrinopoietica.

BIBLIOGRAFIA.

WRIGHT. *The origine and nature of the blood plates.* Boston Med. and Surg. Journ., 1926.
ID. *Die Entstehung der Blutplätchen.* Virchow's Archiv, Bd. 186, 1926.
ID. *Die histogenesis of blood plates.* Public. of Massachussetts General Hospital, 1910. Journal of Morphol., 1910.
CESARIS DEMEL. *Sulla natura leucocitaria delle cosidette piastrine degli ovipari.* Arch. per le Scienze mediche, 1911.
ID. *Le piastrine.* Ibid., 1819.
ID. *Sull'origine delle piastrine dai megacariociti.* Ibid., 1914.
ID. *Sulla presenza e sulla genesi delle piastrine nella milza dei mammiferi.* Memorie della Società Toscana delle Scienze naturali.
ID. *Sulla funzione piastrinocinetica dei megacariociti e sulla modalità della loro penetrazione in circolo.* Pathologica, 1 luglio 1915.
ID. Haematologica, 1924.
FERRATA. *Le emopatie.* I. Parte generale, 1918; II. Parte speciale, 1923. Milano
NAEGELI. Blutkrantkeiten u. Blutdiagnostic. Berlin 1923.
PIANESE. *Per una migliore conoscenza dei megacariociti.* Haematologica, 1920, 1.
ID. *Ricerche sulle piastrine.* Atti della R. Acc. Med.-Chir. di Napoli, 1920, 19, XII.
PERRONCITO. *Sulla derivazione delle piastrine dai megacariociti.* Haematologica, 1920.
ID. *Sulla derivazione delle piastrine.* Ibid., 1920, vol. I, fasc. III.
ID. *Sulla derivazione delle piastrine.* Ibid., 1921, vol. II, fasc. III.

IV.

R. UNIVERSITÀ DI ROMA — ISTITUTO DI CLINICA MEDICA
diretto dal Prof. VITTORIO ASCOLI.

La formula leucocitaria nel periodo d'incubazione della malaria sperimentale.

Dott. A. CORRADI.

Le alterazioni anatomiche più importanti date dalla malaria nell'organismo umano hanno luogo nel sangue e negli organi emopoietici. Nel sangue, l'elemento principalmente leso è il globulo rosso, per l'aggressione e l'invasione del parassita; in linea secondaria vengono le deformazioni dello stato leucocitario e di tutta la crasi del sangue.

Numerosi autori, da una ventina d'anni a questa parte, hanno studiato il comportamento dei leucociti nelle più varie forme di malaria, acuta e cronica, nelle recidive e negli intervalli tra le recidive, nella malaria perniciosa, tra gli Europei e gli indigeni delle zone tropicali, nella malaria dei bambini, ecc.

Risultati diversi, spesso contradittori, con cifre percentuali varie, non portano a nette conclusioni sul numero, sulla qualità dei leucociti *in rapporto all'accesso febbrile;* leucocitosi, leucopenia, neutrofilia, mononucleosi, nella stessa ora e in ore differenti sono state trovate.

Ma al di fuori dell'accesso, nella malaria acuta e cronica, complicata e non, la formula comunemente accettata come tipo quasi costante, utilizzabile perfino per la diagnosi, è una « *leucopenia con diminuzione notevole (fino alla metà) dei polinucleari neutrofili, ed aumento delle cellule mononucleate (principalmente dei monociti!) fino al doppio, al triplo delle cifre normali e anche più* »; una vera « *inversione della formula* »(Bastianelli).

E' opinione comune che queste alterazioni compaiono nel sangue dopo qualche tempo dall'inizio della malattia, generalmente dopo un certo numero d'accessi (4-8); e che in seguito, se la malaria non è curata, s'accentuano col cronicizzarsi dell'infezione, e tali si mantengono sia che si tratti di terzana benigna o maligna o di quartana, con o senza notevole splenomegalia.

Sul comportamento dei linfociti l'accordo non è però completo, perchè alcuni li trovano non aumentati, altri aumentati parallelamente ai monociti (nei bambini, l'iperlinfocitosi è più marcata che negli adulti).

In genere, le cellule eosinofile non aumentano di numero.

L'inversione della formula, invero, e la mononucleosi, non sono solo proprie della malaria, ma appartengono anche ad altre malattie infettive (tifo, morbillo, tripanosomiasi) ed a qualche sindrome per ora non considerata come infettiva (p. es. morbo di Banti). Tuttavia. si dà a questo reperto ematico (sopratutto alla mononucleosi) valore di segno utile per la diagnosi di malaria quando manchi il reperto parassitario. Di esso si deve quindi tener conto nella malaria latente e durante la terapia; non si può dichiarare il malarico guarito completamente se, col tumore di milza, non è anche scomparsa ogni alterazione della crasi sanguigna.

D'origine oscura e discussa come ogni mononucleosi, come l'origine stessa dei monociti nel sangue normale, della mononucleosi malarica si dànno inter-

pretazioni diversissime: v'è chi ritiene che non si tratti di un vero aumento o rispettiva diminuzione nella produzione delle varie forme di leucociti, ma solo di alterazioni di distribuzione tra il circolo periferico e gli organi interni — chi considera ogni mononucleosi l'esponente d'un'aumentata desquamazione degli endoteli vasali — chi, infine, considera la leucopenia con inversione della formula come « mononucleosi emoclasica » e porta reperti a sostegno di tale opinione. Non mancano tentativi sperimentali per chiarire l'etiologia delle alterazioni leucocitarie: iniettando, infatti, in animali una sostanza (ematina) che produce un parossismo simile all'accesso malarico, si determina aumento percentuale di mononucleari grandi e di fagociti pigmentati.

Le prime prove di trasmissione sperimentale della malaria da uomo a uomo per dimostrare la natura infettiva della malattia risalgono agli albori della storia moderna della malaria (Marchiafava e Celli, Mariotti e Ciarrocchi, Gerhardt); dopo la scoperta del parassita, altre serie di esperienze furono eseguite per dimostrare la pluralità delle specie di plasmodium (Baccelli, Gualdi, Antolisei, Angelini, Rem-Picci, Caccini, Elting), per stabilire la durata del periodo d'incubazione (Bastianelli e Bignami, Calandruccio, Bein, Di Mattei) e la trasmissibilità attraverso la zanzara (Bignami, Grassi, Bastianelli, Manson, Ross), per studiare i fenomeni biologici nell'incubazione (Celli e Santori, Casagrandi e Carducci, Lo Monaco e Panichi), l'azione preventiva del chinino (Purjesz, Iancso, Gualdi, Galli, Celli).

Questo primo capitolo di malaria sperimentale (1) contiene qualche osservazione sul comportamento della serie rossa del sangue durante il periodo d'incubazione, ma nessuna osservazione di variazioni numeriche o qualitative dei leucociti.

La vasta letteratura moderna sulla malarizzazione terapeutica è ricca di studi ematologici compiuti a malattia dichiarata; nel periodo d'incubazione sono state osservate da qualcuno modificazioni numeriche e qualitative della serie rossa, a carico dei leucociti solo variazioni numeriche e (da Schilling) una deviazione a sinistra della formula di Arneth che comincia già al 2° giorno dopo l'inoculazione (2).

Recentemente (1923) Pontano (3) con l'iniezione di sangue semilunare proveniente da individui fortemente chininizzati, riprodusse l'infezione (terzana maligna) in 4 soggetti nuovi alla malaria; inoltre, in 2 altri soggetti, che non avevano mai sofferto malaria, provocò la terzana estivo-autunnale con sangue d'individui non chininizzati contenente solo forme schizontiche di plasmodium praecox, allo scopo di confrontare la durata dell'incubazione in questi casi con quella dei primi, corrispondente alla riproduzione dei gameti.

(1) Ascoli V. *La Malaria.*

(2) Trossarelli (*Contributo allo studio della formula leucocitaria, del quadro di Arneth e del parassita malarico nella terzana inoculata artificialmente ai paralitici*; Giornale di immunologia e batteriologia, maggio 1927) accenna a ricerche complete eseguite sistematicamente nel corso dell'incubazione, ma non dà alcun dettaglio sulla curva evolutiva della formula, limitandosi a riferire che « nei primi giorni questa fu normale, mentre più tardi i polimorfonucleari diminuirono e aumentarono relativamente i monociti ».

(3) Tommaso Pontano. *Sulla riproduzione sperimentale della malaria per mezzo dei gameti.* Il Policlinico, Sez. medica, 1° giugno 1923, fasc. 6.

Sui numerosissimi preparati di sangue a striscio, prelevati sistematicamente dal momento dell'inoculazione alla comparsa della febbre e di parassiti nel sangue periferico, sono stati eseguiti i conteggi percentuali di leucociti che formano l'oggetto del presente lavoro.

Prima di riferire i resultati delle nostre osservazioni, non sarà inutile premettere qualche nota riguardante *la tecnica* delle determinazioni stesse.

Non di raro accade che, nello stesso infermo, talora sul medesimo preparato, osservatori differenti ottengano cifre percentuali di leucociti assai diverse. A parte la perfezione dello striscio e la finezza di colorazione raggiunte, cause di discordia possono risiedere nel metodo di osservazione del preparato:

1) anche negli strisci eseguiti con cartoncino, i più convenienti per l'osservazione degli elementi figurati grandi, *la distribuzione di questi non è uniforme;* nel primo tratto dello striscio rimangono in maggior copia le cellule più grandi e più leggere (leucociti in genere, e tra questi raccolti in maggior numero i monociti), che si fanno sempre più rare via via che si procede verso la coda dello striscio. (Y. W. W. Stephens, W. Yorke, B. Blacklock. J. W. S. Macfie, C. Forster, Cooper, H. J. Carter). Perciò è consigliato di dividere il numero degli elementi bianchi che ci si propone di contare in tre gruppi, da numerare *all'inizio, verso la metà e alla fine* dello striscio, sempre *seguendo linee verticali distanti, ciascuna delle quali comprenda i tratti corrispondenti dei bordi superiore e inferiore.*

I nostri preparati eran stati allestiti per la sola osservazione di parassiti malarici, strisciando il sangue, invece che con cartoncino, col bordo d'un comune vetrino porta-oggetti, mezzo preferibile per ottenere la perfetta distribuzione delle emazie, ma che accentua il difetto suindicato nella distribuzione dei leucociti. Per adattare il nostro materiale allo scopo secondariamente richiesto, risolvemmo di numerare, per quanto possibile, *tutti,* o quasi, gli elementi bianchi contenuti in ogni preparato; percorremmo quindi ogni striscio *per intero,* a mezzo di tavolino traslatore a doppio movimento verticale ed orizzontale, spostando il vetrino dall'alto al basso e, al termine d'ogni linea verticale, lateralmente *d'un solo campo microscopico,* in modo che la linea successiva risultasse *immediatamente adiacente.* Secondo l'abbondanza o la scarsità dei leucociti, ogni conta percentuale da noi citata può appoggiarsi così su un numero di elementi che va da un minimo (assai raro) di 100 ad un massimo di 2000; le cifre più numerose stanno tra 600 e 1200. Tutte, inoltre, furono ottenute su più strisci prelevati in ciascuna presa, dal lobulo dell'orecchio, con pressione leggerissima, allestendo ogni preparato con una nuova goccia di sangue.

2) parte più delicata dell'esame: *classificazione* delle cellule bianche, e sopratutto *identificazione dei monociti,* oggetto di disputa, spesso, tra osservatori anche molto esperti. Chiunque abbia pratica ematologica non troverà paradossale l'affermazione con cui H. Stott chiude il suo lavoro *Studies in malaria*: « il valore d'una formula leucocitaria dipende essenzialmente dalla conoscenza personale che si ha dell'osservatore e del suo modo di pensare. Prima di considerar le cifre da lui ottenute, occorre chiedergli *che cosa egli intenda per monociti* »!

Noi, dunque, premettiamo d'aver classificato come monociti, con la colo-

razione Romanowsky-Leishman, *cellule* di solito *voluminose* — con *protoplasma* per lo più *ampio e debolmente basofilo*, contenente *fini granulazioni azzurrofile* molto differenti da quelle dei linfociti, *numerose, minute, irregolari, che non presentano mai l'alone bianco periferico così comune a vedersi intorno ai granuli dei linfociti* — con *nucleo* di grandezza varia, rotondo o ovale o reniforme o più fortemente incurvato o di forma addirittura bizzarra, *colorato in violetto chiaro, assai meno intensamente che il nucleo dei linfociti, di struttura caratteristica: la cromatina nucleare presenta un reticolo a strie abbastanza evidenti, mai grossi blocchi cromatinici come nei linfociti.* (Ferrata).

Analisi delle osservazioni.

Caso I. — Z. R., donna d'anni 29; nell'anamnesi remota, nulla a carico degli organi sanguificatori; attualmente, demenza da probabile tumore del corpo calloso. Organi ipocondriaci normali.

Mancano reperti ematici eseguiti prima dell'inoculazione. Iniettata il 14 ottobre 1921, per via endovenosa, con 8 cc. di sangue totale citratato, prelevato appena da un malarico cronico, giovine di 22 anni, anemico, con grosso fegato e grossa milza, curato da 15 giorni con forti dosi di chinino e cinconina; il sangue contiene solo scarse semilune.

Nessuna reazione precoce nè tardiva all'iniezione. Numerosi strisci di sangue prelevati in giornata a intervalli fin da pochi minuti dopo l'iniezione, dànno: Neutr. 90 %; metamiel. neutr. 2,5 %; metamiel. basof. 5 %; linfociti 6,5 %; monociti 0,5 %.

Pur mancando il confronto di esami eseguiti nei giorni precedenti, riteniamo questa formula come verosimilmente preesistente, giustificata come essa è da frequenti ascessi sottocutanei cui l'inferma va soggetta per iniezioni eccitanti ed estrema difficoltà di pulizia.

L'inferma rimane 13 giorni apirettica; al 10° giorno dall'inoculazione compare piccolo tumore di milza appena palpabile all'arco costale. Al 13° giorno prima piccola elevazione febbrile (37°,5); esame del sangue negativo per i parassiti malarici. Dal 13° al 41° giorno la malata ha febbre, dapprima leggera ed irregolare, indi ad accessi quotidiani con temperature elevate. L'esame del sangue periferico, in numerosissimi preparati bi- e tri-quotidiani, a striscio e in goccia spessa, si mantiene negativo per tutto questo tempo; solo al 40° giorno fanno la loro comparsa i primi scarsissimi anelli di plasmodium praecox.

Osserviamo il comportamento dei leucociti durante l'incubazione, prima, cioè, dell'insorgere della febbre.

Al 3° giorno dall'inoculazione, la formula leucocitaria è già molto cambiata: neutr. 65 %; eosin. 2 %; metamiel. eosin. 3 %; linfociti 25 %; monociti 5 %.

Percentuali normali all'incirca, ma a cui siamo arrivati partendo da una formula quasi interamente polinucleare; perciò esse rappresentano già per noi l'esponente d'un'alterazione profonda nella crasi leucocitaria. L'infezione malarica latente ha già agito nel senso attribuitole come classico; tendenza all'aumento dei monociti e dei linfociti nel sangue periferico.

Tale aumento, dapprima solo relativo alle cifre precedenti, si fa indiscutibile al 7° giorno dell'incubazione, 6 giorni innanzi la comparsa della prima piccola elevazione febbrile: neutr. 45 %; linfociti 44 %; monociti 11 %.

In 12ª giornata, nell'imminenza della prima febbre: neutr. 54 %; eosin. 1,5 %; metamiel. neutr. 2 %; linfociti 36 %; monociti 6,5 %; e durante questa: neutr. 62 %; eosin. 1,5 %; bas. 0,5 %; linfociti 28,5 %; monociti 7,5 %.

In questo momento, in corrispondenza cioè di quello che può considerarsi il primo accesso febbrile, *l'iperlinfocitosi è già caduta*, persiste solo modico aumento dei monociti.

Solo dopo il 2° giorno di febbre, rielevandosi la linfocitosi, la formula riprende il tipo così detto « malarico », per non più lasciarlo fino alla comparsa

dei parassiti. In seguito la somma delle cellule mononucleate raggiunse massimi di 58 %, e i grandi mononucleari di 17 %.

Riassunto: in questa malata, portatrice d'una formula quasi interamente neutrofila, al 3° giorno del periodo d'incubazione questa era già divenuta normale, e quasi completamente invertita, col 55 % di cellule mononucleate e l'11 % di monociti, 6 giorni prima della prima piccola elevazione febbrile.

Immediatamente prima di questa, e in corrispondenza di essa, però, la formula ridivenne quasi normale, per tornare soltanto secondariamente al tipo monocitico.

Caso II. — D. L., donna d'anni 57, degente da 8 mesi per morbo di Parkinson. Tifo a 20 anni. Organi ipocondriaci normali.

6 dic. 1921: leucociti 6800 per mmc.; neutr. 67 %; eosin. 1 %; monociti 5 %; linfociti 27 %.

Inoculata il 22 luglio 1922, per via endovenosa, con 9 cc. di sangue totale non citratato, prelevato appena da terzanario maligno primitivo, curato da 8 giorni con forti dosi di chinino e cinconina; il sangue contiene solo semilune.

Periodo d'incubazione di una settimana, in apiressia completa e senza tumore di milza.

Al 7° giorno dall'inoculazione, piccola elevazione termica (37°,5) accompagnata da brivido e dalla comparsa nel sangue periferico di pochi anelli di plasmodium praecox; l'indomani, tipico accesso con invasione parassitaria abbondante.

Comportamento dei leucociti:

— il giorno seguente l'inoculazione: neutr. 76 %; monociti 2 %; linfociti 22 %;

— dopo 4 giorni: polinucl. neutr. 42,5 %; polinucl. bas. 2 %; linfociti 41,25 %; monociti 9,25 %; eosinofili 5 %;

— al 5° giorno: neutr. 42,6 %; eosin. 0,6 %; linfociti 49 %; monociti 7,3 %;

— al 6° giorno: polinucl. neutr. 44,75 %; polinucl. bas. 1 %; polinucl. eosin. 3 %; monociti 9,25 %; linfociti 42 %.

Al 7° giorno, quando la temperatura s'innalza di pochi decimi e compaiono i primi parassiti, bruscamente la formula leucocitaria torna ad una prevalenza neutrofila più accentuata ancora che in quella precedente l'inoculazione: polinucl. neutr. 77 %; polinucl. bas. 1 %; linfociti 15 %; monociti 7 %.

La neutrofilia persiste anche il giorno seguente, quando ha luogo il primo tipico accesso febbrile con parassiti abbondanti; anzi in questo secondo giorno di malattia viene a mancare anche la piccola mononucleosi della formula precedente: polinucl. neutr. 78 %; monociti 2,5 %; linfociti 19,5 %.

In seguito, chininizzata la malata, caduta la febbre e scomparsi i parassiti dal sangue periferico, la formula leucocitaria non si allontana più dal normale. — In occasione di due recidive, si hanno reperti leucocitari del tipo malarico, che giungono fino all'inversione della formula: neutr. 40,5 — 24 %; metamiel. neutr. 1 %; monociti 13 — 16 %; linfociti 45,5 — 60 %.

Riassunto: in questa malata, portatrice di una formula leucocitaria all'incirca normale, durante il periodo d'incubazione s'ebbe un vero e proprio *ciclo* di alterazioni leucocitarie, *delle quali al primo scoppiare dei sintomi non rimaneva più traccia.*

Caso III. — F. S., vecchio invalido.

Prima dell'inoculazione: polinucl. neutr. 64,2 %; polinucl. eosin. 2 %; polinucl. bas. 1 %; monociti 4,7 %; linfociti 28,1 % (formula numerata su 1000 elementi).

Iniettato il 19 agosto 1922, per via endovenosa, con 10 cc. di sangue totale non citratato, prelevato appena da malarico primitivo, insufficientemente curato con chinina, con febbre e scarsi anelli di plasmodium praecox.

Nessun fenomeno di reazione precoce o tardiva all'iniezione.

Incubazione di 13 giorni fino al primo accesso febbrile, di 15 giorni fino alla comparsa di parassiti nel sangue periferico.

Al 6° giorno dall'inoculazione, la formula è pressochè immutata: poli-

nucl. neutr. 61,5 %; polinucl. eosin. 3,5 %; polinucl. bas. 0,5 %; monociti 3 %; linfociti 31,5 %.

Si nota solo piccolo aumento nella percentuale dei linfociti.

All'8° giorno, inversione quasi completa della formula, linfocitosi spiccatissima con scarsa mononucleosi: polinucl. neutr. 39 %; polinucl. eosin. 1,75 %; polinucl. bas. 0,5 %; monociti 5,25 %; linfociti 53,5 %.

Al 12° giorno del periodo d'incubazione, 24 h. prima del primo accesso: polinucl. neutr. 34,5 %; polinucl. eosin. 0,5 %; polinucl. bas. 1 %; monociti 10,5 %; linfociti 53,5 %.

In corrispondenza del 1° accesso: polinucl. neutr. 51,3 %; polinucl. eosin. 0,6 %; polinucl. bas. 1,4 %; monociti 5,3 %; linfociti 41 %.

La formula non è ritornata al normale come nei due casi precedenti, ma certo, le notevolissime alterazioni hanno subito un regresso: attenuata la linfocitosi, mononucleosi appena accennata.

Sul declinare dell'accesso febbrile, che è durato un giorno e mezzo, la formula leucocitaria riprende la sua evoluzione, che la porta, ora, ad un'inversione completa, in cui predominano i linfociti; la mononucleosi si mantiene scarsa: polinucl. neutr. 15 %; polinucl. bas. 1 %; monociti 7 %; linfociti 77 %.

E' la percentuale più alta (84 %) di cellule bianche mononucleate, da noi rinvenuta finora nei nostri casi.

Con la comparsa dei parassiti, al 3° giorno di malattia, la formula è: polinucl. neutr. 32 %; polinucl. bas. 1 %; metamiel. neutr. 1 %; monociti 11 %; linfociti 53 %.

L'infermo viene subito chininizzato.

Riassunto: in questo caso la mononucleosi è stata modica e è comparsa solo 24 h. prima del primo accesso febbrile; la linfocitosi, già accennata verso la metà del periodo d'incubazione, è salita in breve a cifre notevolissime, 4 giorni prima del primo accesso febbrile. In corrispondenza di questo, le alterazioni leucocitarie si sono attenuate ma non sono scomparse, e hanno subito ripreso l'evoluzione verso un tipo monocitico dei più spiccati.

CASO IV. — A. A., donna d'anni 70; cateratta bilaterale inoperabile.

Sei giorni prima dell'inoculazione: polinucl. neutr. 30,6 %; polinucl. bas. 0,8 %; polinucl. eosin. 2,3 %; monociti 2 %; linfociti 64,3 % (formula eseguita su 600 elementi, contati in parecchi preparati).

Nulla, nè nell'esame obbiettivo nè nell'anamnesi più accurata, giustificava in questa donna la presenza di un'alterazione così importante della formula leucocitaria: un'iperlinfocitosi, non accompagnata da mononucleosi, con cifre così elevate quali non si riscontrano, allo stato normale, se non nella primissima infanzia.

Inoculazione eseguita il 16 agosto 1922, per via endovenosa, con 10 cc. di sangue totale non citratato, prelevato appena da malarico cronico recidivo, lungamente curato con forti dosi di chinino e cinconina; il sangue contiene solo scarsissime semilune.

Nessun fenomeno reattivo all'inoculazione.

Subito dopo, formula leucocitaria: polinucl. neutr. 32 %; polinucl. bas. 1,3 %; polinucl. eosin. 2,3 %; metamiel. neutr. 0,2 %; monociti 2,6 %; linfociti 61,6 %.

Lo stesso giorno, dopo alcune ore: polinucl. neutr. 26,5 %; polinucl. bas. 1 %; polinucl. eosin. 1,3 %; monociti 5,1 %; linfociti 65,6 %.

Il periodo d'incubazione dura 9 giorni, in apiressia completa, senza tumore di milza; e fino allo scoppio della malattia le cifre percentuali dei leucociti oscillano intorno ai valori segnalati prima dell'inoculazione, senza che il tipo della formula muti; le percentuali dei linfociti vanno da un minimo di 50 % ad un massimo di 72 %, quelle dei polinucleari neutrofili da un massimo di 41 % ad un minimo 19 %; i monociti non superano il valore di 6 %.

Al 10° giorno, durante il primo accesso febbrile, i preparati prelevati al momento del brivido e nell'acme della temperatura, presentano cifre percentuali di leucociti quali noi vediamo per la prima volta nel nostro soggetto: al momento del brivido: polinucl. neutr. 55,6 %; polinucl. bas. 0,3 %; polinucl. eosin. 3,3 %; metamiel. neutr. 0,4 %; monociti 3 %; linfociti 37,4 %.

Nell'acme febbrile: polinucl. neutr. 53,5 %; polinucl. bas. 1,5 %; polinucl. eosin. 2,5 %; monociti 9 %; linfociti 33,5 %.

Non si rinvengono parassiti malarici.

In seguito, durante il primo intervallo di apiressia, mentre compaiono nel sangue periferico i primi scarsi anellini di plasmodium praecox, la formula leucocitaria accenna ad un ritorno delle condizioni primitive: polinucl. neutr. 36,5 %; polinucl. bas. 1 %; polinucl. eosin. 0,75 %; monociti 7,25 %; linfociti 54,5 %.

Ma, durante un secondo accesso, ricompaiono valori che, considerati di per sè, rappresenterebbero quasi una formula normale: polinucl. neutr. 63,3 %; polinucl. bas. 0,1 %; monociti 3,3 %; linfociti 33,3 %.

Invece, anche in questo caso come nel caso I, essi — relativamente ai valori che li precedono e che noi dobbiamo riguardare come abituali e normali nei nostri infermi — sono l'esponente d'un profondo mutamento nella crasi sanguigna dei soggetti malarizzati.

Nel nostro primo caso si passava, *durante l'incubazione*, ad una formula quasi normale e poi francamente mononucleare, partendo da una iperneutrofilia spiccatissima; in quest'ultimo soggetto, bruscamente, *con i primi accessi febbrili*, passiamo a una formula quasi normale partendo da una spiccatissima iperlinfocitosi.

Nel primo caso si trattava dell'evoluzione naturale di una formula quasi interamente neutrofila verso il tipo monocitico malarico per opera dell'infezione ancora latente nel periodo d'incubazione; in questo, portatore, per causa x, d'una iperlinfocitosi intensa senza mononucleosi, ciò che accade è un po' più complesso.

Vedemmo, nelle esperienze precedenti, come, dopo un'evoluzione precocissima, nel periodo d'incubazione, vrso il tipo mononuclare malarico, al momento dell'accesso le alterazioni leucocitarie caddero bruscamente, ad eccezione d'una modica mononucleosi.

In quest'ultimo caso, che a prima vista si discosta tanto dagli altri, durante il periodo d'incubazione non s'è avuta modificazione alcuna della formula; la notevole iperlinfocitosi che preesisteva non è aumentata; un modesto aumento nella percentuale dei monociti comparve solo con il primo accesso febbrile.

E al momento dell'accesso questo soggetto eccezionale si comporta quasi come gli altri: *di fronte al primo scoppio della malattia, l'iperlinfocitosi che potremmo chiamare naturale reagisce come quella artificiale seguita all'iniezione infettante*: cede *momentaneamente* il passo a una relativa neutrofilia.

In seguito infatti, durante una recidiva a breve scadenza, la formula leucocitaria fu di nuovo molto mutata: polinucl. neutr. 42,5 %; polinucl. eosin. 1 %; metamiel. neutr. 0,5 %; monociti 9,5 %; linfociti 46,5 %.

E ormai non si distingueva più da quella d'un comune malarico in atto: polinucleari neutrofili in percentuale molto diminuita, ma pur senza giungere all'inversione quasi assoluta che precedeva la malarizzazione.

Sarebbero necessarie osservazioni comparative ripetute tra l'ematologia del *primo* accesso malarico e quella dei successivi e delle recidive, per stabilire se in ogni caso, come nei nostri, esse differiscono.

Numerosi autori riferiscono di aver osservato che la caratteristica formula malarica — leucopenia con mononucleosi e linfocitosi — cede, in corrispondenza dell'accesso, ad una transitoria leucocitosi con neutrofilia.

Rileviamo l'esattezza dell'osservazione, che però, nei nostri casi appar limitata, non all'accesso febbrile in genere, ma, più strettamente, ai *primi* accessi, al primo scoppio delle manifestazioni morbose.

Questo fenomeno costante ci dà spiegazione dell'apparente discordia tra i nostri resultati sperimentali e i dati ricavati fin qui nello studio ematologico della malaria naturale. « E' opinione comune » dicevamo nei preliminari

alle nostre osservazioni « che le alterazioni leucocitarie compaiono nella malaria solo qualche tempo dopo l'inizio della malattia, generalmente dopo un certo numero d'accessi (4-8) ». Con questa premessa veniva a contrastare in pieno il risultato del nostro studio: *le alterazioni della formula non coincidono, è vero, con l'inizio della malattia, lo precedono addirittura, cominciando in un momento del periodo d'incubazione che è talora precocissimo e si può dire segua da presso l'iniezione malarizzante.*

Ma chi studi casi di malaria naturale non può neppure sospettare l'esistenza di questo ciclo di modificazioni precocissime; momentaneamente almeno, esso è già chiuso allorchè le prime ricerche hanno luogo; e con giustezza interpreta l'osservatore quelle che sorprende in seguito come prime deviazioni dalla norma; esse invece non rappresentano che la ripresa di un'evoluzione già da tempo iniziata e sviluppata, sottratta momentaneamente alla nostra osservazione da un fenomeno che è stato difficile rilevare e è ancora più difficile interpretare.

CONCLUSIONI.

— In 3 soggetti adulti, malarizzati con terzana maligna, a mezzo dell'iniezione endovenosa di forti quantità di sangue (8-10 cc.), *le alterazioni della formula leucocitaria sono state il primo segno morboso osservato in seguito all'iniezione infettante; hanno preceduto la comparsa della febbre, del reperto di parassiti nel sangue periferico, del tumore di milza.*

— La *monocitosi* è la caratteristica più importante ed è la deviazione più stabile; non cede alle ignote cause che fanno variare entro limiti assai più vasti le percentuali di altri elementi bianchi; talora la monocitosi è più tardiva e prevale in primo tempo una *linfocitosi* a percentuali elevatissime.

— Non vi sono differenze tra il comportamento ematologico dei casi iniettati con sangue semilunare proveniente da individui fortemente chininizzati e quello del soggetto iniettato con sangue schizontico proveniente da un malarico poco chininizzato.

BIBLIOGRAFIA.

Da consultare — su la formula leucocitaria nella malaria naturale in atto — oltre i comuni trattati:

ACTON H. W. e KNOWLES R. *Latent Malaria.* Proceedings of the third meeting of the general malaria committee held at Madras, 18-11-12, pp. 22-23.

ABRAMI P. e SENEVET G. *Pathogénie de l'absès palustre. La crise hémoclasique initiale.* Bulletins et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris, 1919, 12 giugno, vol. 55, n. 19, pp. 530-536.

ID. ID. *Pathogénie de l'accès palustre. La crise hémoclasique. Causes et conséquences.* Ibid., pp. 357-544.

ARMSTRONG E. RAUDOLPH. *The value of differential blood counts in the diagnosis of malaria.* Ann. trop. med. e parasit., 1916, 29 aprile, vol. 10, n. 1, pp. 85-130.

BASTIANELLI. *I leucociti nell'infezione malarica.* Boll. R. Acc. Med. di Roma, 1892.

BOCHU. *Hämatologische Studien bei Malaria.* Arch. f. Schiffs- u. Trop. Hyg., marzo 1918, vol. 22, n. 4-5, pp. 49-55.

BRIMONT. *De la formule hémoleucocitaire dans les abcès paludéens (type quarte) chez les ankylostomes de la Guyane.* Ann. d'hyg. et de méd. coloniale, 1910, p. 44.

BROWN WADE H. *Malarial pigment (hematin) as an active factor in the production of the blood picture of malaria.* Journ. of the exper. Med., 1913, 1° luglio.

CARDAMATIS J. P. *Observations hématologiques sur 87 cas de mégalosplénie paludéenne.* Zentralbl. f. Bakt., Orig. Bd. 61, H. 4/5.

CIUFFINI O. *La formula ematologica nella malaria.* Rivista crit. di Clin. Med., 1906.

CROFFER J. *Phenomenal abundance of parasites in the peripheral circulation of a fatal case of pernicious malaria.* Journ. of trop. med. and Hyg., t. XI, n. 6, 16-3-1918, p. 91.

CORDIER. *La figure du sang dans le paludisme secondaire.* C. R. de la Soc. de Biologie, 5-4-1919, vol. 82, n. 10, pp. 355-357.

DELANY C. H. *The diagnostical value of blood caunts in malarial and other fevers.* British med., Journ., 28-3-1903, pp. 725-729.

DIONISI. *Sulle variazioni degli elementi figurati del sangue nelle febbri malariche.* Il Policlinico, Sez. medica, 1901.

ENGEL C. J. *Beitrag zum Verhalten der Parasiten und der Blutzellen bei Malaria.* Centralbl. f. Bakt., 1 Abt. Orig. 1918, 22 agosto, vol. 81, n. 7, pp. 558-565.

ESQUIER A. *La formule hémoleucocytaire dans le paludisme dakarois.* Bull. Soc. Path. exot., t. XIV, 9 febbr. 1921, pp. 70-72.

JAIRLEY N. HAMILTON e DEW H. R. Trans. Soc. Trop. Med. and Hyg., 1920.

JUSTI K. *Grundzüge der malariatherapie.* Münch. med. Woch., 2 luglio 1912, vol. 59, n. 27, pp. 1505-1506.

GARIN CH. e GIRARD A. *Recherches hématologiques chez les paludéens, entre les accès et pendant les accès.* C. R. Soc. de Biol., 10-11-1917, vol. 80, n. 17, pp. 840-841.

GARIN et SARRONY. *Les variations de la formule leucocitaire dans le paludisme.* Ibid., 24-11-1917, vol. 80, n. 18, p. 880.

GAILLARD, CAWADIAS et BRUMPT. *Un cas de paludisme pernicieux d'origine congolaise. Etude du sang et des viscères.* Soc. méd. des hôp. Séance du 6 mars.

HEUSON GRAHAM E. *The diagnosis of malaria.* Southern med. Journal, 1913, 1 July, vol. 6, n. 7, pp. 423-426.

HUELSE W. *Leucocytenblutbild und Fieber bei Malaria.* Berlin klin. Woch., 1917, 8 ott., vol. 54, n. 41, pp. 982-984.

JARNO LEO. *Ueber Mononukleose bei Malaria.* Wien. klin. Woch., 1917, 19 luglio, vol. 30, n. 29, pp. 914-915.

JEANSELME E. *Cas de paludisme autochtone contracté en France au contact des troupes indigènes.* Bull. Soc. Pat. Exot., nov. 1916, vol. 9, n. 9, pp. 693-694.

KOP W. A. *The change in the leucocytic blood-picture as a symptom of malaria.* Journ. Trop. med. u. Hyg., 1° nov. 1921, vol. 24, n. 21, pp. 278-283.

ID. *A case of malaria without fever with notes on the leucocyte blood picture.* Geneesk. Tijoschr. v. Nederl. Indie, 1919, vol. 59, n. 4, pp. 596-601.

KORUS JOHN H. *Chronic subtertian malaria. Case with high eosinofilia.* China Med. Journ., 1919, genn., vol. 33, n. 1, pp. 14-17.

LAFONT. *Formules leucocytaires.* Ann. d'Hyg. et de méd. colon., 1909, p. 170.

LÉGER MARCEL. *Considérations hématologiques sur deux cas d'accès pernicieux à pl. praecox traités par la quinine.* Bull. Soc. Pat. exot., giugno 1917, vol. 10, n. 6, pp. 492-501.

LEIGHTON W. E. e MOELLER IRED. *A case of spontaneous rupture of the malarial spleen.* Journ. Am. med. Ass., 4-3-1916, vol. 66, n. 10, pp. 737-738.

LÖWY O. *Ueber Monozyten Vermehrung bei Malaria.* Münch. med. Woch., 1919, 21 febbr., vol. 66, n. 8, pp. 210-221.

LUCEY H. C. *Observations bearing on the reliability of the large mononuclear count as an aiol to the diagnosis of malaria.* Proc. Roy. Soc. Med. (Sect. Trop. Dis. e Parasit.), 1921, oct., vol. 14, n. 12, pp. 53-64.

MACFARLANE R. M. *The sanitation of a small European settlement in Portuguese East Africa; with notes on some of the disease prevalent in the district.* Trans. Soc. Trop. Med. Hyg., 1916, marzo, vol. 9, n. 5, pp. 129-156.

MACFIE J. W. SCOTT. *Note on fatal and exceptionally intense infection with malaria.* Lancet, 1914, 12 dec., pp. 1354-1356.

PLEHN. *Die Diagnose der latenten Malaria.* Münch. Med. Woch., 1909, n. 34.

POECH RUDOLPH *Ueber das Verhalten der Weissen Plutkörperchen bei Malaria.* Zeitschr. f. Hyg., t. XLII, 3-6 marzo, pp. 563-626.

ROGERS. *The diagnostic value of the variations in the leucocytes and other blood changes.* Brit. Med. Journ., 5 aprile, S. 827.

ROSIATI BENIAMINO. *La splenectomia nella malaria cronica in rapporto alla emolisi splenica.* Gazz. intern. med. chir. ed igiene, 14 dic. 1912, n. 50, pp. 1186-1193; 21 dic., n. 51, pp. 1205-1215.

SCHERSCHMINDT A. *Ueber das Verhalten der Leucozyten in Blute. Malariakrankerlange Zeit nach dem Fieberfall.* Thèse Méd., Leipzig, 1912.
SCHILLING VIKTOR. *Die Malariadiagnose im Blutpräparat ohne Parasitenbefund.* Deut. Med. Woch., 1918, 24 ott., vol. 44, n. 43, pp. 1184-1187.
SERENI S. *Contributo allo studio del sangue nei malarici.* Policl., Sez. med., fasc. 10, anno
STEPHENS J. W. W. YARKE W., BLACKLOCK B., MACFIE J. W. S., FORSTER C., COOPER e CARTER H. J. *Have differential leucocyte comits any value?* Ann. of Trop. Med. and Paras. t. XIV, 8 febbr. 1921, pp. 371-388.
STOSS H. *Studies in Malaria.* Ind. Med. Gaz., 1914.
STRINE H. G. *Malarial infection complicating splenectomy.* U. S. Naval Med. Bull., 1914, ott., vol. 8, n. 4, pp. 655-56.
SULDEY E. W. *Importance de la formule leucocytaire dans le diagnostic différentiel de l'hépatite paludéenne et de l'hépatite suppurée.* Ann. d'Hyg. et méd. colon., 1914, genn.-febbr.-marzo, vol. 17, n. 1, pp. 71-77.
THANYON D. *The leucocytes in malarial fever: a method of diagnosing malaria long after it is apparently cured.* Ann. of trop. med. a. Par., t. V, n. 1, 20 aprile 1911, p. 83.
THOMSON DAVID. *Further observations on the variations in the number of leucocytes in malaria.* Ibid., 31 luglio 1912, Ser. T. M., vol. 6, n. 2, pp. 215-221.
TURBERVILLE J. S. *A study of 184 blood examinations from the standpoint of the malarial Index in acute febrile conditions.* Journ. Florida Med. Ass., 1916, vol. 3, pp. 71-73 (Index Medicus).
V)NCENT M. H. *Contribution à l'étude du processus leucocytaire dans la malaria.* Ann. de l'Institut Pasteur, 1897, pag. 892.
ZIEMANN H. *Ueber neuere Probleme der Tropenmedizine bei der Malaria.* Wien. klin. Woch., 1916, 19 ott., vol. 29, n. 42, pp. 1328-1329.

BIBLIOGRAFIA recente sul comportamento dei leucociti nella malaria naturale in atto:

PIJPER A. e RUSSEL ELISABETT. Brit. med. Journ., 1924; South. Afr. med. Record, 1925.
SCHILLING V., JOSSMANN, HOFFMANN K., RUBITSCHUNG e VAN DER SPECK. Zeit. f. klin. Med., 1924, n. 6.
SKALWEIT W. Ibid., 1925.
RUBITSCHUNG O. Arch. f. Sch. u. Tr. Hyg., 1925.
SPIETHOFF B. Münch. med. Woch., 1928.
BUNKER H. A. Amer. Journ med. Sc., 1926.
BESSOBOZEW e RUDNEFF. Cbl. f. Bakt., 1926.
VAN NITSEN R. e MORTIAUX C. Ann. Soc. Beige Méd. Trop., 1924.
STEFKO W. G. e BOTSCHKAREFF V. Bull. Soc. Path. exot., 8 ott. 1924.
BRAILOWSKI. Centr. f. bakt., 1926.
CRESPO GARCIA B. P. Archivos de Cardiol. y Hematol., 1925.
MORIN H. G. S. Bull. et mém. Soc. méd. Hôp. de Paris, 1925.
GROSSMANN E. Arch. f. Sch. u. Trop. Hyg., 1926.
LOBO V. Arquivos Indo-Portugueses de med. e historia nat., 1926.
BIANCHI A. E. Sociedad Argentina de Patologia Regional del Norte, 1926.
GOYENA J. R. Semaña medica, 1926.
SABATE E. L. e BIMBI A. Actas y Trabajos III Congr. nac. de Med. 1926, Buenos Ayres.
SCHILLING VICTOR. *Die biologische cinordming des malariablutbildes.* Compte-rendu du premier Congrès international du paludisme. Roma, 1925.
ID. *Malarisches Blutbild in Angewandte Blutlehre der Tropenkrankheiten.* Menses Handbuch 3 Auflage Bol. I, 1924.
WOENSDREGT e VAN DAM. *Holländische Malariafälle.* Nederlandsch. Tijdschr. v. Geneesk., 67, I, 2002, 1923.

Roma, 1929 - Stab. Tip.-Lit. Armani di M. Courrier. **V. ASCOLI, dir. e resp.**

Anno XXXVI Roma, 1° Agosto 1929 Num. 8

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Clinica Dermosifilopatica della R. Università di Roma
diretta dal Prof. P. L. Bosellini.

Di un caso di linfogranuloma Paltauf-Sternberg
(Eritrodermia pitiriasica tipo Hebra)

per il dott. G. Spicca, assistente.

B... R..., possidente, di anni 43, senza antecedenti famigliari nè personali, nel dicembre 1918, circa un mese dopo un'infezione grippale, notò una tumefazione alla regione inguinale destra e dopo qualche tempo una chiazza di colorito rosso-scuro, non rilevata, non desquamante, indolente, non pruriginosa, della grandezza del palmo della mano in corrispondenza della faccia interna della coscia destra. Circa un mese dopo un'altra chiazza quasi della stessa grandezza della prima, di eguale colore, ma leggermente desquamante alla faccia interna dell'avambraccio destro mentre altre chiazze più o meno grandi, ma tutte più piccole delle prime due, contemporaneamente apparivano qua e là. E perchè a questi fatti obbiettivi aggiungevansi facile stanchezza, leggero affanno e qualche rialzo termico, il paziente, allora militare, fu ricoverato nel reparto dermatologico dell'Osp. Mil. di Bologna dove gli furono applicate varie pomate, e praticate cure generali iodo-arsenicali.

Nessun miglioramento dello stato generale; mentre per la comparsa di altre chiazze ed ingrossamenti anche delle linfoghiandole inguinali di sinistra fu inviato in congedo definitivo.

A casa le manifestazioni cutanee non cambiarono affatto in bene; poco a poco le chiazze sempre aumentando in estensione confluirono per occupare tutto l'ambito cutaneo, dopo circa due anni dall'inizio.

Da allora si ebbe una stazionarietà delle lesioni cutanee e ghiandolari, senza fatti generali, all'infuori di un decadimento lento, progressivo ed una sensazione continua di freddo.

Verso la metà di dicembre del 1923 per la prima volta, a dire del paziente, fortissimo prurito su tutta la estensione cutanea, ma specialmente agli arti inferiori; contem-

poraneamente febbre di modico grado. Il prurito scomparve dopo pochi giorni, così pure la febbre dopo una quindicina di giorni, sì che il paziente potè levarsi dal letto; ma perchè a stazione eretta e specialmente nella deambulazione la gamba destra aumentava di volume e perchè persistevano, anzi aumentavano, il senso di stanchezza e l'affanno si decise ad entrare nella nostra Clinica (15-1-24).

Al momento dell'esame tutta la cute del tronco e degli arti appare di un colorito bleu-nerastro, arida, desquamante e squame pitiriasiche. La cute della faccia invece appare di un colorito rosa; è liscia, lucente, come stirata sui tessuti sottostanti, mal sollevabile in pliche.

Sparsi poi sulla stessa superficie cutanea, e che a dire dell'infermo, rimontano a più di un anno, si trovano nodulini della grandezza di una lenticchia, volte più volte

Fig. 1.

meno, emisferici, mollicci, di colorito rosso-vinoso. La maggior parte di essi si osservano specialmente nel collo dei piedi, dove si notano anche elementi a tipo verrucoide ricoperti da squame.

Elefantiasico l'arto inferiore di destra.

Ipercheratosi plantare.

Nessuna alterazione a carico delle unghie.

Diradamento notevole dei capelli e delle sopracciglia; caduta delle ciglia, scomparsa quasi totale dei peli delle ascelle e del pube.

Ragadi alle commissure labiali; secche e screpolate le labbra; arida, fortemente arrossata la lingua.

Nulla a carico delle mucose visibili.

Colpiscono, dopo le alterazioni della cute, le tumefazioni linfoghiandolari delle regioni inguino-crurali specialmente di destra dove la tumefazione raggiunge la grandezza di un grosso limone, di forma ovalare, di consistenza molle-pastosa, mal spostabile sui tessuti sottostanti, non però aderente alla cute.

Esami dei vari sistemi:

Sistema cardio-vascolare: nulla di rilevabile.

Sistema respiratorio: fremito vocale tattile diminuito in corrispondenza della base dell'emitorace sinistro; lieve riduzione alla percussione nello stesso punto; all'ascoltazione qualche raro rantolo all'emitorace destro; numerosi, umidi, a piccole e medie bolle, alla base dell'emitorace sinistro e qualche lieve sfregamento.

Da ricordare qui che durante i quindici giorni di febbre, che il paziente ebbe ad avere, fu visto da un sanitario il quale ritenne il tutto dipendere da un processo pleurico a tipo secco.

Sistema nervoso: normale.

Sistema digerente: addome meteorico, poco trattabile Alla palpazione profonda, per quanto difficile, si ha l'impressione di avvertire come delle masse dure in corrispondenza dei quadranti inferiori; alla percussione suono timpanico addominale nei quadranti superiori, ottuso negli inferiori; non esiste liquido.

Non si palpa la milza.

Fegato nei limiti.

Esami collaterali.

Urine: nulla di speciale, all'infuori di minime traccie di albumina.

Ricerche per il bacillo di Koch: negative.

Cuti-reazione ed intradermoreazione negative.

Reazione di Besredka: negativa.

Reazioni di Wassermann e Meinicke: negative: Vernes: 0.

Esame ematologico: emazie: 4.100.000; globuli bianchi 9000; valore globulare: 80 %; formula leucocitaria: polinucleati neutrofili 86 %; eosinofili: 1 %; polinucleati basofili: 1 %; linfociti: 8 %; mononucleati: 4 %.

La formula più volte ripetuta ha subito delle variazioni per quanto riguarda i linfociti che sono andati dall'8, al 7, al 4, al 0 %.

Esame radiologico: velatura biapicale e sottoapicale; ombre ilari accentuate; diaframma S. meno mobile del D. Stomaco a sifone, normale, ma cacciato verso destra dall'intestino meteorico. Il piloro ed il duodeno appaiono normali; così pure il vuotamento: dopo otto ore il pasto di prova opaco si trova nelle ultime anse dell'ileo, nel cieco, colon ascendente e nella prima porzione del trasverso; l'ileo, il cieco e l'ascendente appaiono spinti verso l'alto e verso la linea mediana, poco mobili.

In tutto l'addome finalmente si nota come un aspetto variegato, dato da dense ombre (non bario) e da gas intestinale. Tali ombre sono specialmente visibili nei quadranti inferiori dell'addome e probabilmente sono dovute ad ammassi linfoghiandolari.

Inoculazioni ed animali: il 24-2-2, con frammenti ghiandolari furono inoculate quattro cavie: una di esse morì dopo due giorni per cause imprecisabili; due dimagrirono, perdettero il pelo e morirono verso la metà di marzo senza presentare all'autopsia alterazioni apprezzabili; la quarta cavia sopravvisse in ottime condizioni.

Decorso: durante la degenza in clinica si ebbe uno stato febbrile che si mantenne continuo, leggermente remittente, variando fra 37°5 e 38°.

Le funzioni gastro-intestinali subirono alternative di stipsi e diarree.

L'urina non mostrò mai alterazioni quantitative e qualitative se si eccettuano lievi tracce di albumina.

La lesione cutanea si mantenne invariata.

Le condizioni generali andarono sempre più peggiorando sino a che apparvero fatti d'insufficenza cardiaca per i quali si ebbe l'esito letale. (Fig. I).

Del caso riferito due sono i fatti che interessano per i rapporti che generalmente tra essi possono esistere e precisamente le manifestazioni cutanee (stato eritrodermico) e le tumefazioni linfoghiandolari.

Si è con ogni probabilità dinanzi ad una forma emoblastica nel senso di Orth; ma di quale forma si tratta?

Eritrodermie generalizzate si hanno in dipendenza di uno stato leucemico (Riehl, Linser-Rodler-Zipkin, Arndt, Ketron e Gay, E. Pick); più frequentemente in casi di leucemia alinfemica (Bernhardt, Elsenberg, Nicolau, Wechselmann, Hazen, Sweitzer, Wise, Zumbusch, etc.).

Harther Keim riferisce su di un caso di eritrodermia generalizzata linfoblastica. Zurhelle riferisce su di un caso di eritrodermia generalizzata in leucemia mielogena, l'unico in letteratura.

Arndt, Konigstein, Taylor, Mariani, Artom, Mulzer e Keining hanno descritto casi di eritrodermia e stati eritrodermici in linfogranulomatosi. Noti gli stati eritrodermici della micosi fungoide.

Stati eritrodermici infine del tipo della pitiriasi rubra di Hebra, a prescindere da quelli che sono in rapporto con uno stato leucoblastico, (Nicolau nel 1904), possono rappresentare una manifestazione cutanea in dipendenza di una tubercolosi degli organi interni (Iadassohn) nonchè costituire un processo tubercolare vero e proprio (Bruusgaard, Fiocco, Bosellini, Hopitowsky e Wlelowiesky).

Da questo breve riepilogo di entità morbose per le quali tutte possono aversi stati eritrodermici si comprende come difficile sia tentare una diagnosi clinica.

È permesso però, avvalendosi di tutto il complesso sintomatologico addurre considerazioni d'indole generale che possono valere caso mai di indirizzo verso una piuttosto che verso altra entità morbosa.

Può trattarsi di una micosi fungoide?

E' noto come le manifestazioni cutanee in questa malattia possono andare soggette ad arresti, a miglioramenti temporanei e come i tumori micosici possono rapidamente scomparire senza lasciare cicatrice per riapparire in un altro punto oppure ingrandire ed ulcerare.

L'affezione, di cui ci occupiamo noi, ha avuto inizio nel 1918 e l'andamento è stato progressivo, inesorabile, senza mai una sosta; i noduli, poi non hanno subito mai una regressione o scomparsa nè aumento di volume nè ulcerazione. Il colore rosso-vinoso starebbe per la micosi fungoide, (Besnier, Hallopeau) però la desquamazione non manca, nè è scarsa, manca l'usura delle unghie ed il prurito non è stato mai incessante, intenso e generale, segni questi più o meno patognomonici per la micosi fungoide sempre secondo Besnier ed Hallopeau.

Di più l'inizio della malattia si è avuto con la tumefazione delle ghiandole. E' noto come la compartecipazione delle ghiandole al processo micosico è più frequente di quanto si riteneva per il passato e come la micosi fungoide venga oggi considerata una malattia generale ad estrinsecazione prevalentemente cutanea; non è men vero però che una localizzazione ghiandolare primitiva, intesa questa nel senso di manifestazione macroscopicamente visibile e prima che si iniziino fatti a carico della cute, non si è mai avuta; di più i casi che hanno presentato grandi intumescenze linfoghiandolari e della milza da Paltauf e Zumbusch sono ritenuti piuttosto delle forme leucemiche o linfosarcomatose.

Reputo inutile addurre considerazioni in base al reperto ematologico perchè non farei che riportare nomi e reperti per arrivare poi alle conclusioni del Bosellini e cioè che nella micosi fungoide un quadro caratteristico e tale da valere a scopo diagnostico differenziale non esiste, potendosi avere un rapporto normale; una polinucleosi neutrofila assoluta o relativa; una eosinofilia; una mononucleosi linfoide; una associazione infine più o meno varia di tali alterazioni.

A parte dunque il reperto ematologico, per quanto altro si è detto, pur non potendosi prendere in senso assoluto, date le discordi opinioni sulla vera assenza della micosi fungoide e sui rapporti che intercedono tra essa, le linfoadenie leucemiche ed aleucemiche nonchè le altre affermazioni sistematiche degli organi ematopoietici, è permesso porre se non altro in dubbio la diagnosi clinica di micosi fungoide.

E tenendo presente che l'inizio della malattia si è avuta a carico delle

linfoghiandole prendiamo in considerazione la linfoadenosi. Il reperto ematologico fa escludere subito la leucemia linfemica e quella mielogena; non però in modo assoluto la leucemia alinfemica. Pinkus che tanto si è occupato della formula leucocitaria ritiene che quando il rapporto B : R è = a 1 : 50 e tale rapporto è dovuto al prevalere dei linfociti, da questo al medio normale si ha tutta la scala della leucemia alinfemica.

Per Banti una linfoadenia assolutamente e durevolmente alinfemica nel senso stretto senza cioè aumento percentuale dei linfociti non esiste.

Basterebbe quanto hanno dunque ritenuto i sopracitati autori ed il reperto linfemico relativo o quanto mai normale ottenuto da altri, che hanno descritti casi tipici di linfoadenosi alinfemica, per dire che nel caso nostro non si tratta di una tale affezione; ma vi sono stati autori i quali in casi certi di linfoadenosi alinfemica hanno riscontrato una linfopenia; mentre Ferrata per la diagnosi di tale entità morbosa ritiene negativo il reperto ematico del quale — dice — si può tenere conto solo quando si ha una linfocitemia relativa e sempre insieme ad altri sintomi clinici.

Nel nostro caso piuttosto non si ha splenomegalia; non epatomegalia; le intumescenze linfoghiandolari hanno avuto inizio alle regioni inguinali e non al collo ove — sibbene quest'ultimo fatto non può essere preso in senso assoluto — generalmente si osservano nella linfoadenosi alinfemica.

Tutti questi fatti negativi aggiunti al reperto ematologico, pur esso negativo, possono permettere di porre in dubbio anche la diagnosi clinica di linfoadenosi alinfemica.

La manifestazione cutanea, la quale è quella che più interessa a noi, è rappresentata da uno stato eritrodermico esfoliativo generalizzato del tipo della pitiriasi rubra Hebrae.

Nel 1910 il mio Maestro descriveva un interessantissimo caso appunto di pitiriasi rubra Hebrae in pseudoleucemia tubercolare.

Il caso nostro ha tali punti clinici di contatto con il caso descritto dal Bosellini, che la nostra prima impressione è stata quella di trovarci dinanzi ad un caso consimile.

Abbiamo egualmente una eritrodermia esfoliativa; dei noduli piccoli, molli, di colorito rosso-vinoso, sparsi nell'ambito cutaneo; intumescenze linfoghiandolari; reperto ematico identico; febbre, durante la degenza in clinica, egualmente modica, remittente. Un reperto però è diverso: le tumefazioni ghiandolari nel nostro caso non sono a consistenza dura, nè mobili ma aderenti ai tessuti sottostanti.

Ora la pseudo-leucemia tubercolare è caratterizzata precisamente da una ipertrofia delle ghiandole linfatiche le quali ingrossano sino a raggiungere il volume di un uovo ed anche più; ma non rammolliscono, non ulcerano, non hanno tendenza al riassorbimento; di più non si hanno fatti di periadenite che rendono le ghiandole aderenti l'una all'altra ed ai tessuti circostanti, ma libere, dure, mobili, in dipendenza, quest'ultimi fatti, della base anatomica delle lesioni stesse, dipendendo l'ingrossamento delle ghiandole dal tessuto connettivo.

Ora il caso nostro presenta intumescenze ghiandolari, come si è visto, a consistenza molle-pastosa, aderenti ai tessuti sottostanti.

Questo fatto accoppiato ad altri elementi e cioè al non aversi nessuno accenno ereditario o famigliare di tare e lesioni tubercolari, alla cutirea-

zione negativa, quantunque non possa a questa prova attribuirsi un valore assoluto, alle prove altresì negative sugli animali da esperimento, può farci considerare il caso nostro egualmente lontano dalla tubercolosi iperplastica (polilinfomatosi tubercolare).

Due altre entità morbose quindi debbono essere prese in considerazione e precisamente il linfogranuloma maligno Paltauf-Sternberg e la forma linfoblastomatosa.

In vero quì la diagnosi clinica è difficilissima. Dujardin e Ford in una revisione di 135 casi di linfogranulomi e 102 casi di linfoblastoma avrebbero trovato un parallelismo impressionante.

Possiamo prendere in considerazione per la diagnosi differenziale la febbre, il prurito, il reperto ematologico?

Gastinel nella linfogranulomatosi ammette tre tipi di febbre: la intermittente con esacerbazioni successive (forma ondulante), la continua, la remittente. In definitiva nella linfogranulomatosi la febbre si avrebbe sempre.

Il prurito è precoce, intenso, ribelle.

Quanto al reperto ematologico, ora una polinucleosi neutrofila assoluta di medio grado; ora, e nella grande maggioranza dei casi, una polinucleosi neutrofila relativa; ora, e in una buona maggioranza di casi, una eosinofilia di modico grado; di rado una linfocitosi leggera ed anche una piastrinemia (Martinotti).

Nel nostro caso, a dire dell'infermo, in quattro anni, la febbre si è avuta una volta sola a tipo continuo e di durata brevissima (una quindicina di giorni).

Potrebbe dunque ritenersi anche che sia stata determinata da una qualsiasi altra malattia intermittente.

Solo durante la breve degenza in Clinica si è avuta continua, modica, leggermente intermittente.

Il prurito in quattro anni non si è avuto che una sola volta, di durata però brevissima.

Quanto al reperto ematologico, più volte ripetuto, non si è avuto che una leggera polinucleosi neutrofila a discapito dei linfociti, che sono andati dall'8 al 7, al 4, al 0 %.

Nessun punto di appoggio per una diagnosi differenziale da parte della febbre e del prurito anzitutto perchè poco assegnamento si può fare su quanto il paziente ha affermato e poi perchè il prurito e la febbre non sono dati tali da poter pesare come criteri diagnostici, quando si sa esistere morbi di Paltauf-Sternberg senza febbre e prurito, mentre dall'altro canto esistono casi di linfoblastoma con febbre e prurito.

Lo stesso dicasi per quanto si riferisce al reperto ematologico.

Non si ha iperleucocitosi neutrofila; non eosinofilia, si ha invece una leggera polinucleosi neutrofila relativa con abbassamento del tasso linfocitario.

Tale reperto potrebbe stare tanto per un linfogranuloma maligno quanto per un linfoblastoma.

Non si palpa la milza.

Questo potrebbe essere un dato di una certa importanza a favore del linfoblastoma. Gowers avrebbe trovato nella linfogranulomatosi splenome-

galia nel 75 %, mentre per Kundrat il criterio principale per la definizione di linfosarcoma starebbe nel fatto che d'ordinario non si producono metastasi linfosarcomatose nè nella milza nè nel fegato.

Ma mancano casi di linfogranulomatosi in cui non si ha tumore di milza? Ogni accenno di splenomegalia manca nei casi di Heinz, Arndt, Heuk, Rusch, Hoffmann, Barbier, Gauthier e Gailliau, Farkas, Prieur, Guggenheim.

Nessun appoggio dal decorso che è relativamente cronico nell'una e nell'altra entità morbosa.

Dopo quanto si è andato dicendo appare evidente come sia del tutto impossibile una diagnosi clinica e come si imponga l'esame anatomico.

Si asportano perciò da parti diverse, e precisamente dalla gamba destra, dal braccio destro, dalla gamba sinistra lembi di cute eritrodermica, non che due noduli.

Fissazione e colorazione d'uso.

I) Cute eritrodermica della gamba destra.

Epidermide: strato corneo aumentato di volume e desquamante; paracheratosico in qualche punto.

Non più visibile lo strato granuloso; solo in pochi tratti è rappresentato appena da qualche cellula senza cheratoialina o con pochi granuli di essa.

Distanziati ed in maniera irregolare gli zaffi malpighiani che si presentano allungati, assottigliati; ramificati; solo in alcuni punti lo strato malpighiano si presenta iperplasico e tozzo; mentre in generale è ridotto di volume.

L'assottigliamento, la riduzione di essi zaffi ad esili propaggini, la riduzione a pochi strati del malpighiano stesso è dovuto ad un enorme edema del papillare che spingendosi verso l'alto schiaccia, comprime il tessuto epidermico, mentre riduce a fini propaggini gli zaffi malpighiani. Che così sia lo dimostra il fatto che ben osservando si nota come i margini liberi di tali zaffi o propaggini, nonchè quello dello strato basale si presentano più intensamente colorati e gli elementi cellulari accavallati in modo più o meno disordinato.

Lo strato malpighiano presenta inoltre uno spiccato stato infiammatorio: le cellule sono rigonfie, si che non sono più visibili le fibre epidermiche; si ha edema intracellulare, per cui il nucleo si presenta ora centrale, ridotto di volume, circondato da un alone chiaro; ora addossato alla membrana, di forma irregolare, piuttosto sbiadito; ora mancante.

Derma: lo strato papillare, come si è detto, si presenta enormemente ingrossato per edema che sfianca le fibre connettivali. Numerosi, dilatati e ripieni di sangue i vasi capillari.

L'infiltrato, scarso, perivasale, è prevalentemente costituito di elementi linfocitoidi, rari polinucleati, elementi congiuntivali e pigmento ematico più o meno abbondante.

Nel subpapillare e reticolare, dove si possono osservare ancora vasi dilatati, ripieni di sangue e circondati da elementi linfocitoidi, predominano gli elementi congiuntivali ed il pigmento si fa più abbondante.

Scomparsa dei follicoli piliferi e delle ghiandole sebacee.

Nel derma profondo, tendenza alla fibromatosi.

Infiltrato linfocitoide attorno alle ghiandole sudoripare, i cui vasi sono dilatati e ripieni anch'essi di sangue.

Alcuni vasi del derma profondo presentano le loro pareti aumentate di spessore. Pigmento in copia.

Nel sottocutaneo pigmento abbondantissimo e zone di infiltrazione attorno ai vasi dilatati.

Scomparso il tessuto elastico nelle parti alte e maggiormente infiltrato.

All'Unna-Pappenheim oltre agli elementi linfocitoidi e polinucleati si possono osservare rare plasmazellen in corrispondenza di alcuni vasi; mastzllen.

II) Cute eritrodermica della gamba destra (II biopsia).

Le stesse alterazioni che si sono osservate nel primo lembo di cute esaminata, sol-

Fig. 2.

tanto che qui l'edema raggiunge proporzioni abnormi; in alcuni punti si ha un vero e proprio distacco del papillare dallo strato basale. Profondamente, enormemente dilatati i vasi venosi, taluni ripieni di sangue. (Fig. II).

III) Cute eritrodermica del braccio sinistro.

Aumentato e desquamante lo strato cheratinico, in qualche punto paracheratosi. A differenza della cute prelevata della gamba destra qui è visibile il granuloso. Iperplasico lo strato mucoso in cui l'edema intracellulare, pur presente, non è così abnorme come

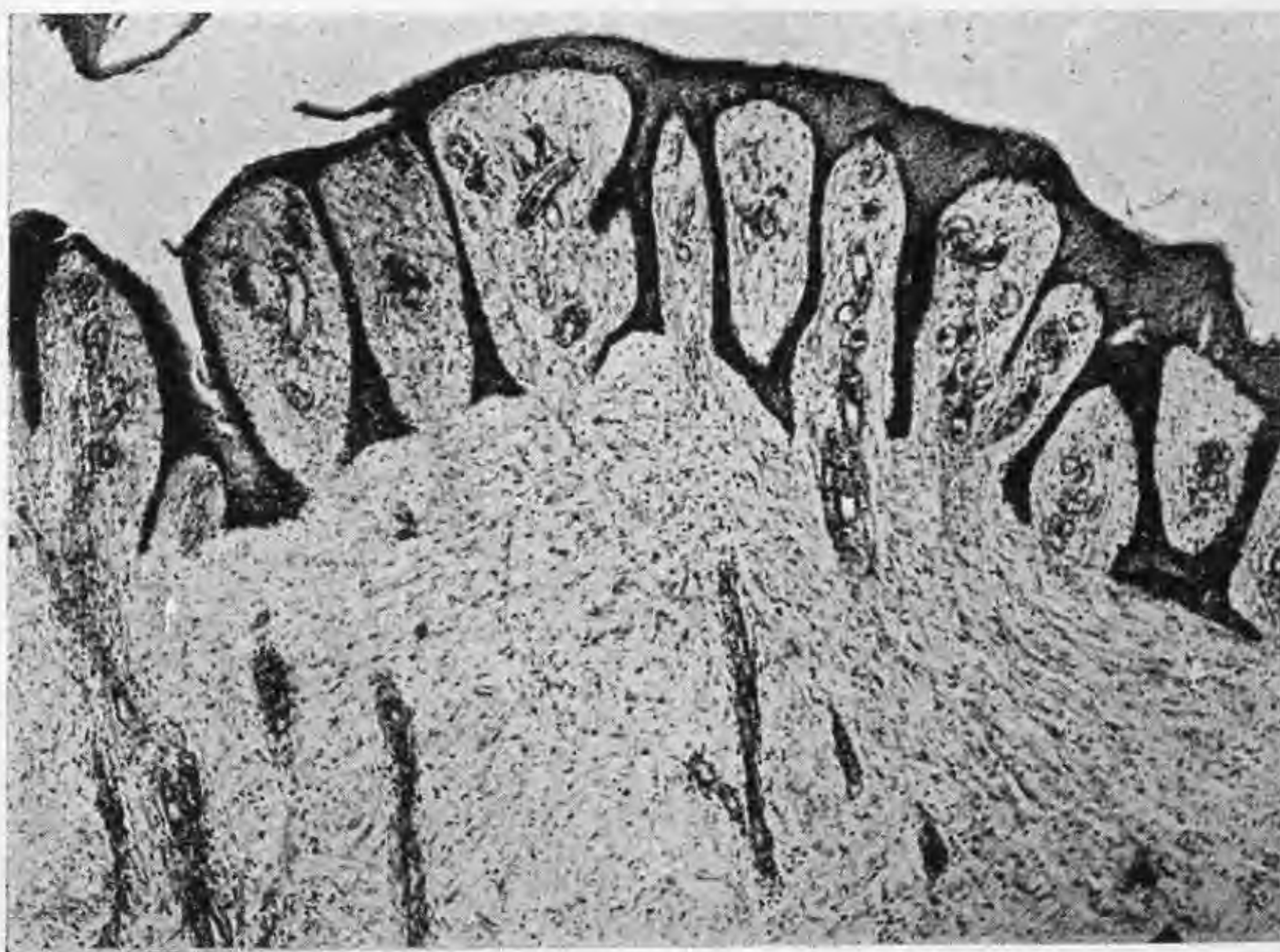



Fig. 3.

si è potuto osservare nella cute della gamba destra. Nel papillare l'infiltrato è egualmente rappresentato da elementi linfocitoidi, cellule congiuntivali. Vasi del papillare anche qui dilatati, taluni dei quali con rigonfiamento dell'endotelio; lacune linfatiche dilatate.

Subito al disotto del papillare trasformazione del collagene in vero tessuto fibroso, con infiltrazione attorno ai vasi, taluni dei quali si presentano con pareti ispessite, altri con endotelio rigonfio. Pigmento emosiderinico in copia sotto forma di granuli e di grossi blocchi.

Non follicoli piliferi, nè ghiandole sabacee; presenti le sudoripare; profondamente qualche vaso venoso ridotto alla sola parete elastica, ripieno di sangue. L'elastico presente solo profondamente. (Fig. III).

IV) Nodulo a superficie liscia.

Per quanto riguarda la epidermide si ripetono presso a poco le stesse alterazioni che

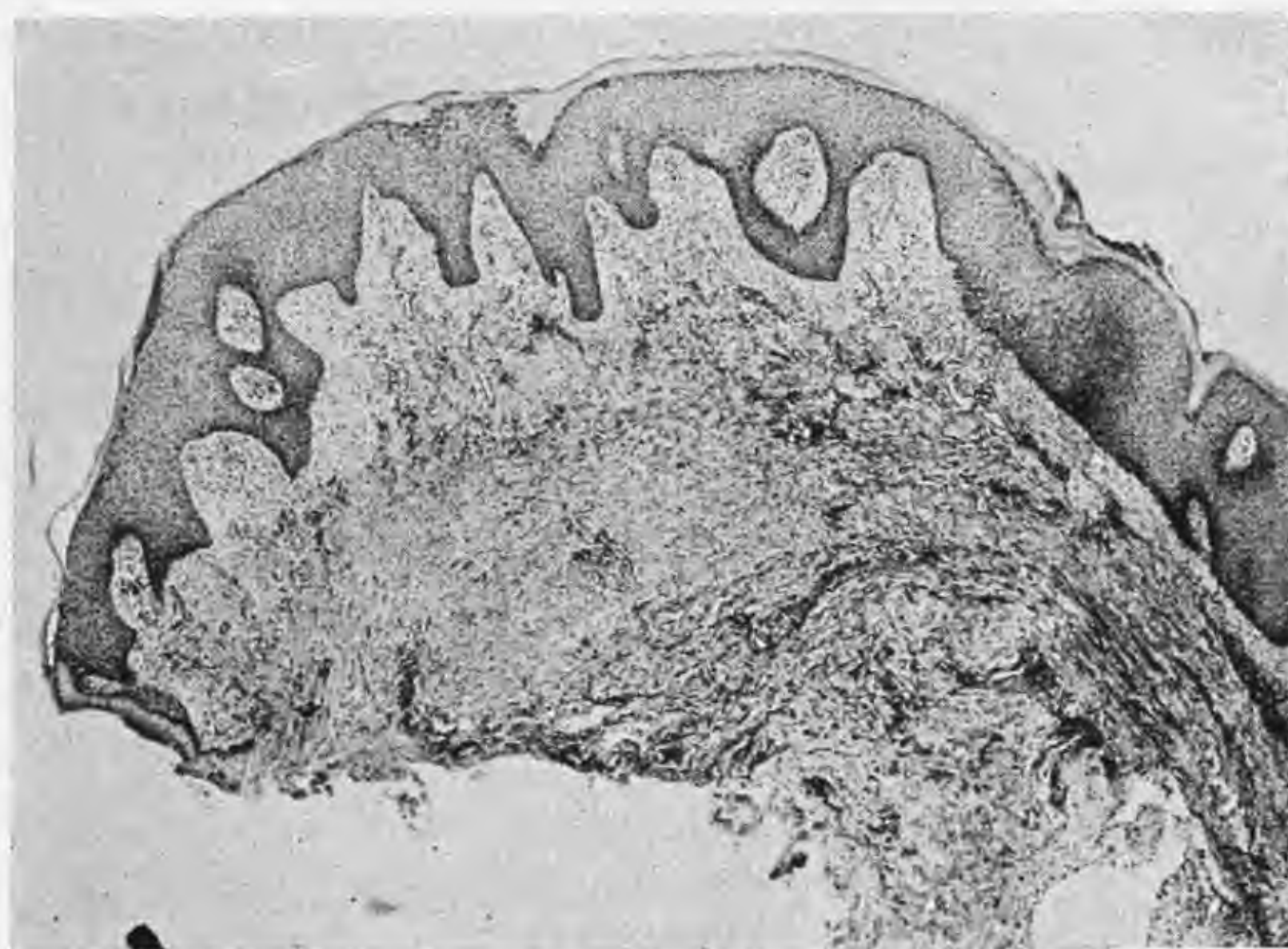



FIG. 4.

si sono osservate nella cute eritrodermica, con fatti edematosi però meno accentuati. Nel papillare e nel subpapillare infiltrato a carattere linfocitoide, misto ad elementi del tes-

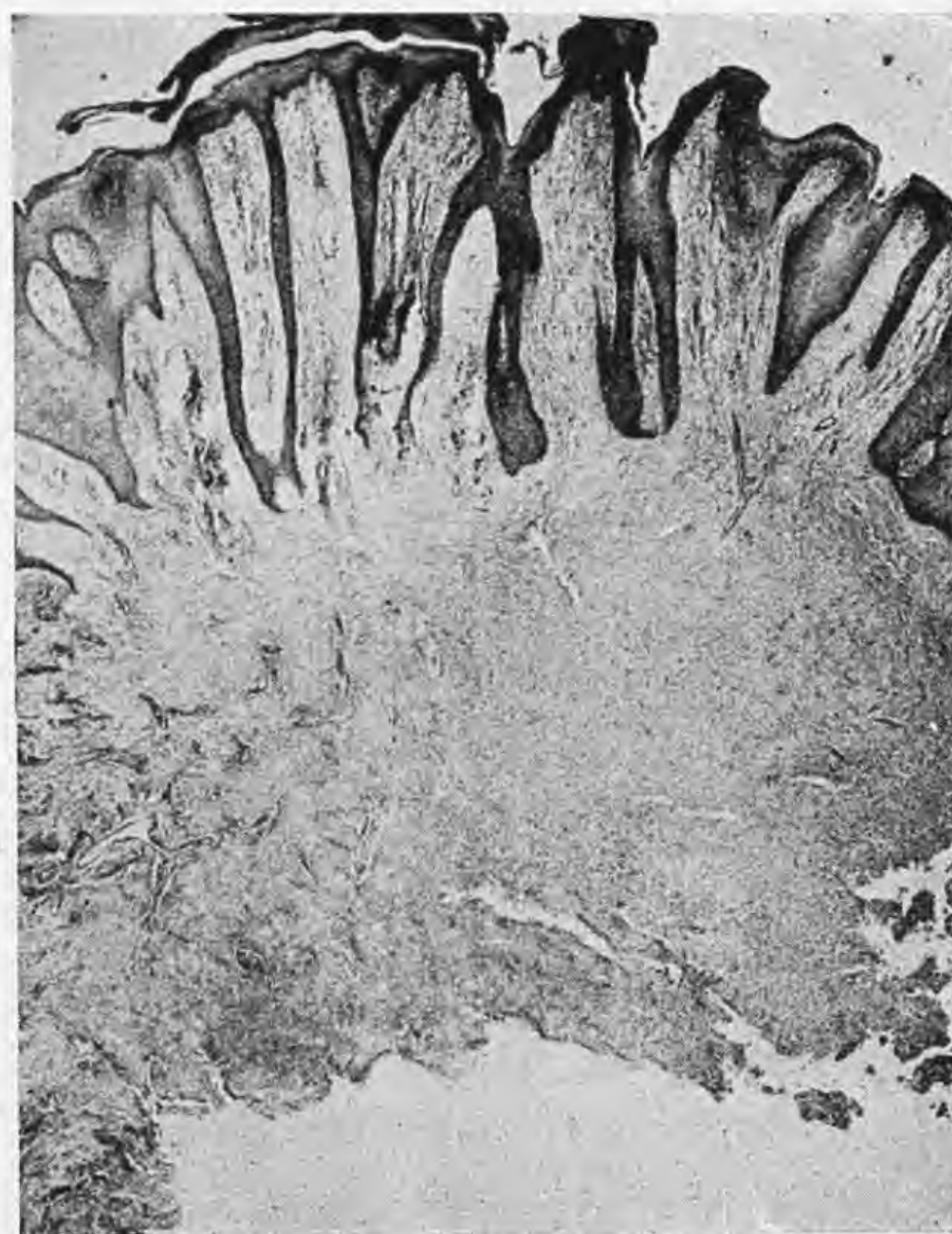



FIG. 5.

suto fisso. Tale infiltrato, che in alcuni punti si spinge fino a diretto contatto del basale, si ferma alla rete superficiale dove si localizza specialmente attorno ai vasi che non si presentano dilatati, ma con pareti ispessite senza rigonfiamento endoteliale. Subito al disotto tessuto fibroso più o meno ricco di elementi congiuntivali e subito dopo zona uniforme di degenerazione ialina. Scomparsa dell'elastico nelle parti alte infiltrate; ridotto profondamene. (Fig. IV).

V) Nodulo a superficie verrucoide.

Epidermide: aumentato e desquamante lo strato cheritinico; paracheratosi a nuclei lineari ben visibile.

Derma: Le papille enormemente sviluppate si spingono in alto fra gli zaffi malpighiani anch'essi quindi allungati. Nel papillare ricchezza di vasi; infiltrato linfocitoide. Subito al disotto del papillare in un punto una zona ricchissima di elementi congiuntivali; nel resto il derma si presenta convertito in tessuto fibroso denso con notevole infiltrato di pigmento ematico; segue un tessuto costituito da una sostanza fondamentale ialina in fasci più o meno larghi. (Fig. V).

Riepilogando, dallo studio anatomo-patologico della cute eritrodermica e dei piccoli noduli sembra trattarsi di un processo infiammatorio cronico che nulla di specifico ha per quanto possa riferirsi a forme linfoblastiche.

Infatti se negli stati primarii, eritematici e nell'istessa eritrodermia del granuloma fungoide può aversi variabile ispessimento epidermico ed edema; e a carico del derma edema delle papille, vasodilatazione, aumento di cellule connettivali e numero vario di mast- e plasmazellen in una rete connettivale edematosa, sono questi, per quanto si riferisce alla micosi fungoide, fatti del tutto secondarii; mentre ciò che si ha di specifico, di proprio in questa entità morbosa è la caratteristica costituzione dell'infiltrato rappresentato oltre che da elementi linfocitoidi, plasmazellen, e mastzellen, sulla cui ricchezza ha richiamato l'attenzione Leredde, anche da elementi più o meno caratteristici come cellule a nucleo arrotondato e povero di cromatina, a protoplasma poco abbondante, che secondo Unna sarebbero delle plasmazellen imperfette o forme di transazione tra queste e le fisse; nuclei piccolissimi non riconducibili ad alcuna forma e che per Dominici sarebbero elementi propri dei tessuti linfoidi; cellule giganti caratterizzate da un considerevole numero di nuclei e da un protoplasma schiumoso descritte da Philipshon e da Cappelli; grandi cellule contenenti nel loro protoplasma delle granulazioni basofili irregolari (tingible Kòrper di Flemming); eosinofili; fatti infine di cromatolisi e citolisi che si osservano quasi in tutti i periodi della malattia.

Senza voler arrivare a quanto ritiene Leredde e cioè che fin dalle alterazioni iniziali della cute può farsi una diagnosi istologica certa di granulosa fungoide, per il fatto che tutti gli elementi sopra descritti fanno difetto può ritenersi l'esame istologico negativo per la micosi fungoide non potendosi neanche pensare, data la durata della malattia, ad un periodo iniziale, periodo linfoide secondo Artom.

Pertando, essendoci fermati nella diagnostica clinica al punto di dubbio fra una linfogranulomatosi ed una linfosarcomatosi e sapendo come a volte difficile sia differenziare una iperplasia da una metaplasia e come a volte questa da quella possa avere inizio, vien fatto di prendere in considerazione anche le cosiddette malattie di sangue e particolarmente le linfoadenosi alinfemiche, tanto più che in tutto il quadro predomina l'elemento linfocitario.

Anche in queste entità morbose si possono avere alterazioni dell'epidermide; edema del derma, parziale scomparsa dell'elastico, degenerazione ialina del collagene, dilatazioni vasali, scomparsa dei follicoli piliferi e delle ghiandole sebacee, fatti tutti che si sono avuti nel nostro caso, ma che anche nelle linfoadenosi sono ritenuti per secondari. Quanto invece si ha di caratteristico nella *linfoadenosis cutis universalis* sono la costituzione e la localizzazione dell'infiltrato, costituito da linfociti piccoli e medi, che formano un denso nastro uniforme od aggruppamenti di noduletti miliari in corrispondenza della rete superficiale, mentre il papillare è separato da una ben distinta benda di tessuto congiuntivale.

Nel nostro caso invece l'infiltrato, non mai abbondante, si può osservare attorno ai vasi dilatati ma attorno a tutti i vasi, siano essi superficialissimi e quindi i vasi capillari papillari che si presentano enormemente dilatati e ripieni di corpuscoli rossi piuttosto che degli stessi elementi che caratterizzano il microlinfoma, che profondi, sino al sottocuneo compreso il quale generalmente è risparmiato nella *linfoadenosis cutis universalis.*

In alcuni preparati poi gli elementi linfocitarii hanno invaso anche lo strato basale, sibbene questo non sia infrequente a riscontrarsi nella linfoadenosi, come giustamente fa osservare Mariani.

Quanto al nodulo, a parte il nodulo a carattere verrucoide che nulla ha di caratteristico per un linfoma, la diagnosi differenziale è ancora più facile. Nel nodulo linfomatoso l'infiltrato ha origine dalla rete vasale profonda dove spicca la grande uniformità delle cellule che lo costituiscono; in modo poi più evidente che non nella *linfoadenosis cutis universalis* si ha quel nastro connettivale libero, che separa lo strato papillare dal resto del derma sottostante.

Nel nostro caso l'infiltrato occupa invece proprio lo strato papillare a diretto contatto con il basale; mentre subito al disotto inizia un tessuto fibroso.

Rimane così da prendere in considerazione la linfogranulomatosi. All'infuori dei fatti fibromatosi e della degenerazione ialina, che si possono però osservare in tanti altri processi, nulla abbiamo di caratteristico per il granuloma maligno: manca ogni polimorfismo e più ancora la presenza di quegli elementi giganteschi: le cellule di Sternberg.

Si tratta dunque, come si è detto, di un processo infiammatorio aspecifico.

Interessante il reperto istologico della cute della gamba destra. Preso isolatamente, senza cioè tener conto dell'esame clinico, potrebbe fare l'impressione, dato il reperto di un enorme edema, che si fosse dinnanzi ad un processo eritemato-orticarioide e perciò intensamente pruriginoso; mentre nel nostro caso il prurito ha fatto quasi sempre difetto.

Noi però troviamo la spiegazione di questa apparente contraddizione nel fatto che l'arto inferiore destro è fortemente edematoso per fatti meccanici.

Si tratta piuttosto di una forma eritrodermica del tipo della pitiriasi rubra Hebrae.

Nel 1910 Bosellini così riassumeva il quadro isto-patologico di questa malattia:

« Aumento e desquamazione dello strato corneo; paracheratosi; allungamento degli zaffi malpighiani; alterazioni nutritive da imbibizione dell'epidermide stessa e quindi con le cellule dello strato malpighiano stesso rigonfio, prive di fibre epidermiche, deficienza ed assenza di cheratoialina. Nel derma processo infiammatorio che risiede nel derma papillare e subpapillare o in questo o nella porzione superiore del reticolato. Questa infiammazione è rappresentata da infiltrazione e da alterazioni vasali.

L'infiltrato è rappresentato in prima linea da cellule rotonde di aspetto linfoide, plasmazellen, cellule fisse polimorfe, mastzellen, cellule pigmentifere. Tutti questi elementi, più o meno abbondanti a seconda dei casi e dei punti che si osservano, sono diffusi o a focolai circoscritti per lo più perivasali. I vasi sono per lo più dilatati, moltiplicati, mentre i maggiori mostrano evidenti alterazioni delle pareti che appaiono ispessite ed infiltrate; anche gli endoteli appaiono rigonfi. Queste alterazioni si trovano per lo più allo strato subpapillare ed infatti spesse volte le papille sono apparse soltanto rigonfie da edema.

Il connettivo appare ridotto a fine reticolo nella zona di massima infiltrazione senza alterazioni colorimetriche, l'elastico ridotto a poche fibre sconnesse e talvolta scomparse nei punti di massima infiltrazione; pigmento in copia tanto nelle parti alte che profonde del derma.

Dal lato del derma, per la scomparsa degli infiltrati cellulari, liberi, in primo tempo, residuano soltanto le cellule fisse e poi con la scomparsa anche di queste ultime ne residua un tessuto fibroso e vasi che tendono a chiudersi.

Nel derma profondo e nel pannicolo adiposo si sono potuti pure osservare elementi scarsi di infiltrazione a mo' di nidi specialmente attorno ai vasi e alle ghiandole sudoripare.

Presso a poco nel nostro caso si è istologicamente riscontrato quanto si ha del quadro descritto della pitiriasi rubra Hebrae. Clinicamente appoggia tale diagnosi lo stato della cute della faccia, che appare di un colore rosa, liscia, stirata sui tessuti sottostanti, non sollevabile in pliche. Solo è da notare che il colore di tutto il resto della cute non è quello rosso brillante proprio della P. R. H.; è invece rosso vinoso, bluastro, dovuto, come si è visto microscopicamente, alla presenza in tutti gli strati cutanei di una abnorme quantità di pigmento ematico sotto forma di granuli e blocchi più o meno grandi.

Anche il caso di Bosellini presenta una cute eritrodermica di colore rosso cupo però diversifica dal nostro istologicamente per il reperto di cellule giganti e bacilli tubercolari che fanno ritenere la lesione cutanea una vera e propria manifestazione tubercolare ricordante quella di Bruusgaard.

Nicolau a proposito di un caso di eritrodermia esfoliativa in pseudoleucemia distingueva nel 1904 la pitiriasi rubra in pitiriasi rubra Hebrae p. d., dipendente da tubercolosi secondo Jadassohn e la pitiriasi rubra in pseudoleucemia, mettendo in rilievo le differenze che si hanno fra questa e la prima, nella quale si avrebbe assenza di emosiderina, infiltrazione leucocitaria sino allo strato epidermico superficiale, assenza completa di qualunque altra forma di efflorescenze sia all'inizio che nel decorso successivo.

A questa categoria verosimilmente appartengono i casi di pitiriasi rubra descritti da Leviseur, Elliot, Peter, Rodler-Zipkin, Wechselmann.

Nel nostro caso non si tratta di una manifestazione tubercolare, come nel caso di Bosellini, nè di un caso di pitiriasi rubra Hebrae p. d. ma di una forma che riproduce il tipo di quella descritta da Nicolau in pseudoleucemia senza però essere ancora nella possibilità di sapere quale sia la entità morbosa che l'ha determinata.

Da ciò la necessità di praticare una biopsia di una linfoghiandola. Asportato un pezzo di ghiandola inguinale, mentre una parte di esso, viene, previa triturazione in soluzione fisiologica, inoculata alle regioni inguinali di quattro cavie, con il risultato di cui si è detto, l'altra parte viene fissata e colorata con i comuni metodi.

Reperti istologici ghiandolari.

A piccolo ingrandimento si constata che la ghiandola non conserva più la struttura normale. In mezzo ad un reticolo ben evidente e più o meno sviluppato si possono osservare zone ricche di elementi di volume vario, zone inoltre di tessuto fibroso e zone più o meno vaste di necrosi, nonchè grande ricchezza di capillari sanguigni. A maggiore

Fig. 6.

ingrandimento gli elementi predominanti sono del tipo linfocitario piccoli e medi; si osservano poi elementi grandi di varia forma con uno, due e più nuclei; elementi eosinofili per quanto rari.

Quanto al reticolo, sempre bene evidente, in alcuni tratti si ispessisce costituendo alveoli di varie dimensioni nei quali appaiono specialmente elementi grandi; in alcuni infine il reticolo si trasforma in denso tessuto fibroso.

A forte ingrandimento (1/12 imm. e 4 ocul. comp.) ed all'Unna-Pappenheim gli elementi si possono, distinguere in:

a) elementi piccoli e medi del tipo linfocitario: i piccoli rappresentati dal nucleo soltanto ricco in cromatina; i medi con un leggero, appena visibile alone protoplasmatico;

b) elementi aventi un nucleo rotondo, delle stesse dimensioni di quello dei primi elementi, a protoplasma eccentrico più o meno sviluppato non avente però i caratteri

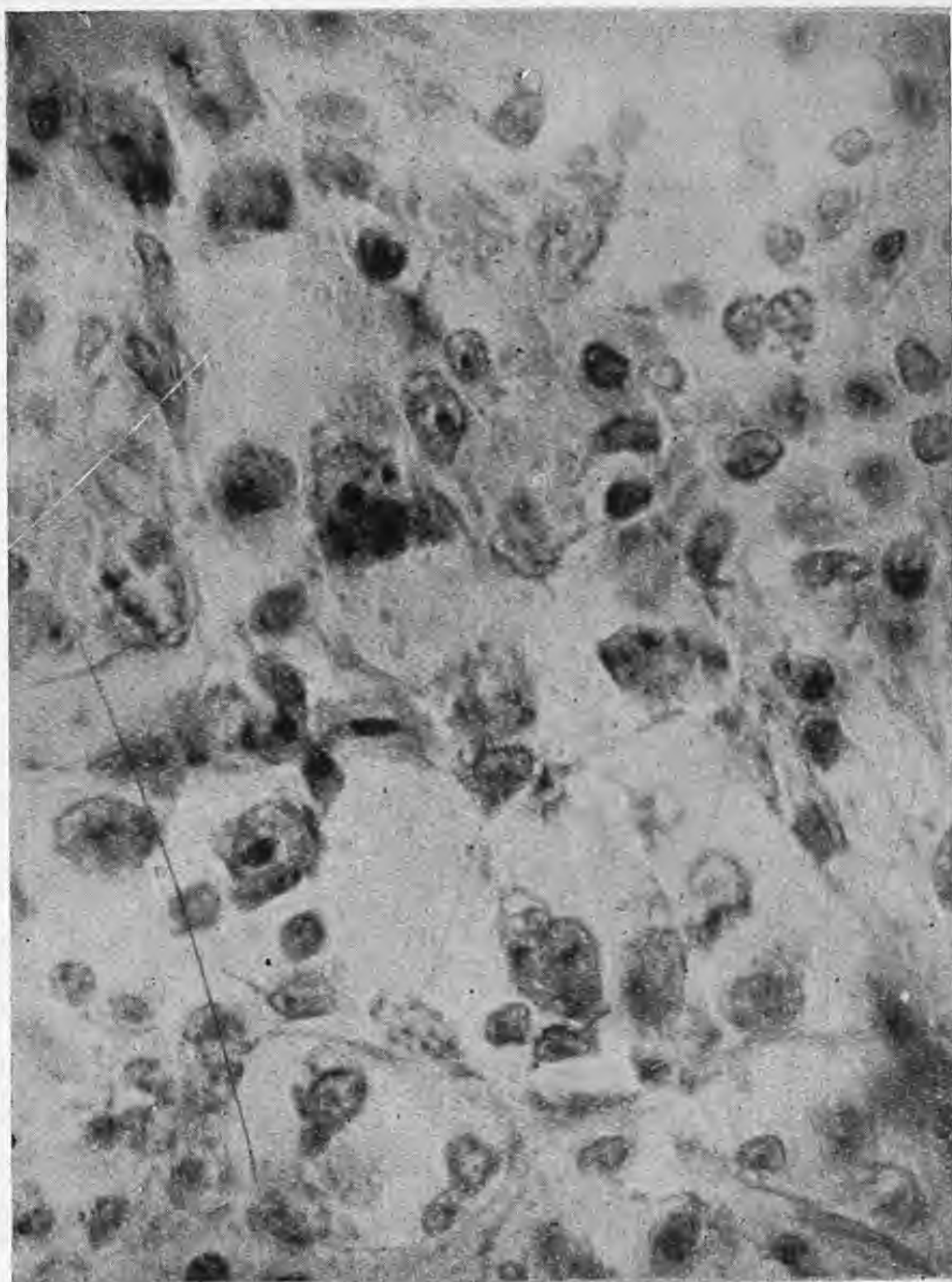



Fig. 7.

tipici di plasmazellen e appartenenti con ogni verosimiglianza alle plasmazellen linfatiche (cellule giganti di Unna);

c) qualche rara cellula con nucleo a ruota, con nucleolo pironinofilo, con protoplasma eccentrico separato dal nucleo da un alone bianco semilunare (plasmazellen);

d) cellule del tipo fisso a nucleo chiaro ovale, a protoplasma a forma di fuso o stellate (fibroblasti) e a nucleo a bastoncino o ricurvo più intensamente colorato (fibrociti);

e) cellule endoteliali;

f) elementi grandi che possono distinguersi in piccoli, medi e grandi dello stesso tipo per i caratteri morfologici e colorimetrici.

I piccoli sono generalmente costituiti da un discreto alone protoplasmatico rotondeggiante, ovale od irregolare di forma e da un nucleo ora centrale, ora periferico, ben sviluppato, rotondo, ovale, a semiluna, a pera, a ferro di cavallo; bernocculuto con uno, due, a volte tre nuclei più o meno ipertrofici.

I medi con due nuclei di varia forma e volume circondati da protoplasma, mai abbondante, rotondo, ovale, irregolare.

I grandi con tre, quattro e più nuclei con gli stessi caratteri morfologici e tintoriali dei precedenti.

g) mitosi, per quanto rare, tipiche ed atipiche, bipolari, tripolari, multipolari. (Fig. VI-VII).

Fatti degni di nota sono: che tali elementi mentre possono osservarsi in maniera più o meno diffusa ed irregolare su tutto il tessuto neoformato si raggruppano anche dentro gli spazi linfatici ed in qualche punto costituiscono un vero e proprio ammasso a forma blastomatosa; che i nuclei di tali elementi all'Unna-Pappenheim si colorano, non intensamente ma in modo chiaro; il protoplasma poi è acidofilo al centro con tendenza alla basofilia alla periferia.

Per essere il paziente venuto a morte si procede ad una autopsia parziale per evisceratio.

All'apertura dell'addome un fatto che è degno di essere messo in rilievo è la presenza di un enorme impacco ghiandolare retro-peritoneale; nonchè ghiandole ingrossate del mesenterio. Il reperto necroscopico convalida così il reperto clinico e quello radioscopico.

Milza: non ingrossata, liscia, con capsula ispessita quindi non sottile nè coperta di placche simili a cartilagini come si può osservare nel granuloma maligno di Paltauf-Sternberg; al taglio non si rinvengono noduli grigio-chiari.

Fegato: non ingrossato, a superficie liscia, a capsula ispessita; alla superficie di taglio non si osserva alcuna produzione nodulare.

Rene: Nulla di speciale.

Si praticano esami istologici ancora di una ghiandola retroperitoneale; della milza; del fegato e del rene.

Per la ghiandola eguale reperto di quanto si ebbe in vivo se si eccettua quello di più vaste zone necrotiche.

Per la milza: capsula e stroma ispessiti, amplissimi i seni della polpa, emolisi esagerata, elementi globuliferi.

Per il fegato: infiltrazione grassa estesa sia alla periferia che al centro dei globuli, gli spazi di Kiermann aumentati di volume per lo sviluppo di connettivo ed in essi elementi linfoidi scarsi.

Per il rene: nulla di speciale.

Riepilogando: da quanto si è detto per la scomparsa cioè quasi totale del tessuto normale lingoghiandolare; per la presenza di linfoidi piccoli e medi, di cellule connettivali ed endoteliali, di eosinofili; di rare plasmazellen e specialmente di cellule più grandi di tutti gli altri; elementi, ad uno, due, tre e più nuclei, variabilissimi per forma; per la presenza di zone fibromatose; di zone necrotiche, si hanno dati per ammettere che si tratti con ogni verosimiglianza di un processo granulomatoso e più precisamente di un granuloma maligno di Paltauf-Sternberg.

Sonvi però dei punti che meritano di essere presi in considerazione e cioè:

I caratteri morfologici delle grandi cellule; il raggruppamento di esse a mo' di blastoma in alcuni punti; a focolai entro i seni linfatici; la ricchezza di vasi; la necrosi in maniera acuta degli elementi.

I caratteri morfologici dei grandi elementi diversificano infatti da quelli delle tipiche cellule di Sternberg; mentre queste sono caratterizzate dalla ricchezza del protoplasma e dal contenuto di uno o più nuclei raggruppati per lo più al centro ed intensamente colorati sì che danno agli elementi stessi un aspetto megacariocitico; quelle, ad eccezione di poche, non hanno ricchezza protoplasmatica ed i nuclei sono chiari.

E' da ricordare però che le cellule di Sternberg sono distinte in grandi,

medie e piccole e precisamente del tipo megacariocitico, mielocitico e piccole cellule di Sternberg; di più, per quanto riguarda il nucleo chiaro, questo, sibbene raramente, si ha, secondo Gans, e che insieme ai caratteri colorimetrici del protoplasma ricorda precisamente le piccole cellule di Sternberg.

Circa il raggruppamento, in alcuni tratti, dei grossi elementi ed in maniera blastomatosa ricordiamo che sono stati descritti in letteratura casi di linfogranulomatosi quasi esclusivamente costituiti da grandi elementi e perciò noti con il nome di megacariocitomi. (Schwenk e Fischer, Dietrich, Beitzhe, Hirschfeld).

La presenza invece degli stessi elementi a mo' di nidi entro i seni linfatici dà al processo un carattere di atipia che potrebbe far pensare ad un processo linfoblastico propagantesi per via linfatica.

Così la necrosi degli elementi, a carico specialmente del protoplasma sta a ricordare, piuttosto quella acuta del granuloma fungoide che quella della linfogranulomatosi la quale, secondo Gans, è secca, simile alla caseificazione.

Però per il polimorfismo degli elementi, che contrasta con l'uniformità che generalmente si ha nei tumori linfatici leucemici, aleucemici e leucosarcomatosici; per la proliferazione del tessuto connettivo che nelle forme iperplasiche e metaplasiche si mantiene passivo o semplicemente allargato, propendiamo per la diagnosi di linfogranulomatosi Paltauf-Sternberg, solo che per l'accumulo dei grossi elementi negli spazi linfatici che dànno l'impressione di una tendenza invasiva; per la ricchezza di vasi in seno al processo, abbiamo nel nostro caso qualche cosa di atipico che può dar ragione a quegli autori come Dominici, Ribadeau e Dumas i quali con il nome di granulolinfosarcomatosi descrivono casi i cui reperti si avvicinano all'una e all'altra forma.

Aggiungono interesse al caso la necrosi acuta ed i caratteri morfologici delle cellule di Sternberg non del tutto tipiche per la scarsezza dell'alone protoplasmatico e per il colore chiaro del nucleo; il reperto infine negativo da parte della milza.

Ma quando si tiene presente che insigni patologi come Chiari, Yamasuti stabiliscono passaggi fra le due forme morbose, che Pappenheim considera taluni morbi di Paltauf-Sternberg come neoplasmi, appunto per il loro accrescimento infiltrativo; che Klein, Mallorj e Lessartz stabiliscono dei rapporti tra micosi fungoide, leucemie e linfogranulomatosi, mentre Frasser, in questi rapporti, considera anche la linfosarcomatosi, ritenendo di tutte queste entità morbose una origine unica: il sistema reticolo-endoteliale con lesioni talvolta tipiche per questa o quella forma, talvolta accoppiato, dando così luogo a forme complicate, non sorprendono reperti più o meno atipici i quali del resto confermano una volta di più quanto da tempo autori italiani hanno detto e cioè « della possibilità di continuarsi, amalgamarsi, trasformarsi di tali entità morbose la cui etiologia è ancora ignota » (Martelli); « della impossibilità di dire a volte dove cominci e dove finisca la iperplasia per lasciar posto al neoplasma relativo od infiammatorio, perchè quelle barriere anatomiche e cliniche che in passato si erano erette rigide fra i vari processi hanno perduto molto valore, nessun carattere essendo patognomonico » (Bosellini).

*
* *

Ancora qualche parola infine sulla manifestazione cutanea del nostro caso.

Anche per la linfogranulomatosi Paltauf-Sternberg, come per tutte le altre forme leucoblastiche, le sindromi cutanee sono state distinte in due gruppi; le une aspecifiche e tossiche, le altre specifiche presentanti la struttura istologica del granuloma maligno.

Tra le eruzioni aspecifiche il prurito ed il prurigo, che sono così frequenti da fare per così dire parte della sintomatologia del linfogranuloma; le eruzioni bollose, vescicolose, eczematoidi, gli edemi localizzati, le porpore, le pigmentazioni circoscritte, la prurigo di Hebra, le ipercheratosi ittiosiformi, tutte manifestazioni che costituiscono delle semplici reazioni cutanee e che dagli autori tedeschi sono state chiamate « linfogranulidi » comparabili cioè alle leucemidi.

Come lesioni specifiche infiltrati cutanei e sottocutanei che possono essere circoscritti sotto forma di eruzioni papulose, di noduli più o meno disseminati, di tumori, oppure diffuse rivestendo i caratteri dell'eritrodermia generalizzata.

Ora questa distinzione non sempre è esatta specialmente per quanto riguarda la forma diffusa e ne fanno fede il caso di Mariani, che clinicamente rispecchiava la eritrodermia esfoliativa tipo Wilson-Brocq; un caso identico di Artom, uno di Rinsema, sibbene tale autore, pur avendo trovato tipiche cellule di Sternberg in un tessuto di granulazione di una ghiandola ascellare, rimane in dubbio se si tratta di una linfogranulomatosi o di una micosi fungoide; il nostro caso infine che rispecchia i caratteri di una eritrodermia esfoliativa tipo pitiriasi rubra Hebrae sia dal lato clinico per l'inizio subdolo, decorso lento, assenza di lesioni delle mucose, sensazione di freddo, assenza di fatti umidi, atrofia della cute del viso, che per i caratteri anatomici di cui si è detto; e che solo per il colore rosso-bluastro e per la presenza di altri elementi: piccoli noduli, più che alla vera pitiriasi rubra Hebrae sarebbe da ricondursi al tipo descritto da Nicolau.

Mariani nella classificazione delle sindromi cutanee nelle varie forme leucoblastiche a proposito del granuloma maligno giustamente non fa distinzione di forme specifiche ed aspecifiche in base ai soli dati clinici.

Concludendo crediamo che il caso da noi riportato possa avere interesse per le seguenti ragioni:

per la limitazione del processo di granulazione alle sole ghiandole linfatiche;

per la presenza di cellule di Sternberg atipiche quasi tutte rispecchianti il tipo delle piccole cellule di Sternberg che ravvicinano il caso nostro a quello descritto, per quanto riguarda tale reperto, da Hufnagel e Jonesco;

per il raggrupparsi di esse cellule in alcuni punti a mo' di blastoma;

per la presenza egualmente di esse entro gli spazi linfatici che potrebbe far pensare come il processo granulomatoso, esclusivamente linfoghiandolare si sia a tale sistema diffuso per la propria via;

per la ricchezza di vasi neoformati;

per il carattere della lesione cutanea infine che potrebbe clinicamente indirizzare verso altra forma clinica: tubercolosi specialmente o, stabilita la vera diagnosi, rimettere in discussione la etio-patogenesi della linfogranulomatosi per quanto riguarda la natura tubercolare di essa.

RIASSUNTO.

L'A. descrive un caso di linfogranuloma maligno Paltauf-Sternberg che crede interessante per la limitazione del processo alle sole ghiandole linfatiche, per la presenza esclusiva di cellule di Sternberg atipiche, per il raggrupparsi di queste a mo' di blastoma in alcuni punti nonchè entro spazi linfatici, fatto quest'ultimo che potrebbe far pensare come il processo si sia esclusivamente e solamente diffuso per la propria via; per la ricchezza di vasi; per la necrosi degli elementi che sembra evolversi in maniera acuta; per il carattere infine della lesione cutanea, tipo pitiriasi rubra Hebrae, che potrebbe rimettere in discussione la etiopatogenesi del linfogranuloma per quanto riguarda la natura tubercolare.

BIBLIOGRAFIA.

Orth. Lehrb. d. Speziellen Pathol. Anat., 1887.
Riehl. Archiv. f. Dermat. u. Syph., 1892, XLV.
Linser. Ibid., 1906, Bd. LXXX.
Rodler-Zipkin. Virch. Archiv., 1909, vol. 197.
Arndt. Dermat. Zeit., 1912; Archiv. f. Dermat. u. Syph., 1912, B. CXII
Ketron-Gay. Bull. Johns. Hopkins Hosp , 34, 1923.
E. Pick. Archiv. f. Derm. u. Syph., 1925, B. 152.
Bernhardt. Ibid., 191.
Elsemberger. Vierteljahrischr. f. Derm. u. Syph., 1887.
Nicolau. Annales de Der., 1904; 1920.
Wechselmann. Archiv. f. Der. u. Syph., 1907, Bd. LXXXVII.
Hazen. Journ. of cut. diseases, 1911.
Zumbusch. Münch. med. Woch., 1914.
Harther-Keim. Archiv. of der. a. Syph., 1924.
Zurhelle. Dem. Zeit., 1922.
Königstein. Deutsch. Derm. Gesellsch., 1919.
Taylor. British. Journ. Ch. Dis., Londra, 1921.
Arndt. Virchow's Arch., 1912, CCIX.
Buusgaard. Soc. Scand. de Derm., 1910.
Fiocco. Unnasche Festshrft, 1910.
Bosellini. G. I. M. V. e P., 1911.
Kopitowsky e Wleloxlesky. Archiv. f. Derm. u. Syph., 1901, Bd. LVII
Besnier e Allopeau. Il Congr. di Derm., 1892.
Pinkus. Archiv. f. Derm. u. Syph., 1899.
Banti. *Anat. Patol.* Ed. Milanese, 1907.
Ferrata. *Le Enopatie*, vol. I.
Bosellini. Policlinico, Sez. med., 1910.
Duiardin e Ford. Archiv. f. Derm. u. Syph., I. A. M. A., 1923
Castinel. Bulletin médical, n. 2, 1923
Martinotti. *Tumori*, 1920.
Gowers. *Reynold System*, 1897, V.
Kundrat. Wlinische Woch., 1893
Heinz. Zeitschr. f. Patol., 1912.
Heuk. Dieses Arch., 63, 1912.

RUSCH. Ibid., 119, 1914.
HOFFMANN. Deutsch. Med. Woch., n. 38, 1915.
BARBIER, GAUTHIER e GAILLIAU. Bull. Soc. Français de derm. et Syph., 1927.
FAPKAS. Med. Klin., 1927.
PRIEUR. *La maladie de Sternberg*. Legrand, Paris.
GUGGENHEIM. Thèse de Paris, 1912-1913.
GANS. Histologie der Hautkrankheiten, 1928.
SCHXENK e FISCHER. Münch. med. Woch., 1911.
DIETRICH. Folia Haemat., 1912.
BEITZKE. Deutsch. Pathol. Gesellsch., 1909.
HIRSCHFELD. Zeitschr. f. Krebschfarschung., 1917.
DOMINICI, RIBADEAU e DUMAS. Soc. de Biol., 1908, LXV.
CHIARI. Centralbl. f. Path. Anat., 1911.
PAPPENHEIM. Folia Haemat., 1909-1910-1912.
KLEIN. Ibid., 1910.
FRASSER. Journal of cut. Dis., 1917; 1920.
MARTELLI. *Emosarcosi*. Rif. Medica, 191.
BOSELLINI. *Le derm. in rapporto alle mal. int.* Ed. Mil.
MARIANI. XVI R. Soc. Derm. Ital., 1920; Goirn. Ital. Mal. Ven. e Pelle, 1921
ARTOM. Soc. d. Cul. Med. Novarese I. R. Un., 1927.
RINSEMA. Sitzig- Niederland Derm. Ver., 3, X, 1922.
MARIANI. XVI R. Soc. Derm. Ital., 1919.
HUFNAGEL e JONESCO. Bull. de la Soc. Franç., 1926.

II.

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. A. ZERI.

Morbo di Hodgkin o tubercolosi ialina iperplastica?

Dott. RAIMONDO DORIA, aiuto in Patologia medica e negli Ospedali.

La linfogranulomatosi maligna si ritiene caratterizzata da adenopatie con aumento di volume e di consistenza delle ghiandole, superficiali e profonde, a disposizione generalmente non simmetrica; da manifestazioni cutanee varie (infiltrazioni eritematose, prurito); da febbre ondulante, spesso continuo-remittente a grandi oscillazioni, da lieve splenomegalia, da discreta leucocitosi con polinucleosi neutrofila ed eosinofila, dall'evoluzione fatale. Si ritiene inoltre caratteristico il reperto istologico delle ghiandole, che possono essere più o meno sclerosate, specie se furono irradiate, ma presentano sempre noduli di

apparenza caseosa, nei quali si trovano molte specie di cellule del tessuto di granulazione, cellule connettive ed endoteliali, plasmociti, linfociti, polinucleati. Sarebbero poi caratteristiche le cellule cosidette di Sternberg, cioè grandi cellule a nucleo voluminoso, irregolare, moriforme, semplice o multiplo, a reticolo fine, non eccessivamente tingibile, con uno o due nucleoli, di origine, secondo i più, endoteliale.

L'etiologia, dapprima fu ritenuta tubercolare da Sternberg stesso, per il frequente reperto di germi tubercolari nelle ghiandole affette, perchè i pazienti spesso muoiono con forme tubercolari rapide, e per il fatto che, se bacilli non si rinvenivano, l'inoculazione nella cavia era spesso positiva. Si pensò poi alla sifilide, basandosi sul frequente reperto di una R. W. positiva. Però in casi numerosi non fu potuta dimostrare in alcun modo l'origine tubercolare, nè l'origine sifilitica: quindi l'etiologia rimane incognita, anche perchè gli altri germi chiamati in causa, stafilococco, streptococco, bacillo di Delbet, un bacillo difteroide detto B. Hodgkini di Banting e Yates, non sono stati ulteriormente dimostrati, nè sperimentalmente hanno dato sindromi simili a quella di Hodgkin negli animali, mentre le ghiandole affette da morbo di Hodgkin, sia recenti che antiche, se inoculate non danno nulla, o solo lesioni tubercolari.

Però i caratteri clinici enunciati, e buona parte dei caratteri anatomici e istologici, se hanno valore per una diagnosi differenziale, sopratutto tra linfogranulomatosi maligna e macropoliadenopatia tubercolare nei casi più tipici, talora sono insufficienti, come accade sempre quando di una data affezione sfugge l'etiologia.

A volte la diagnosi può presentare qualche dubbio anche al tavolo anatomico, e solo fini considerazioni sulla struttura, disposizione, estensione delle lesioni possono portare ad un esatto riconoscimento del processo morboso.

Pertanto ritengo utile pubblicare il seguente caso, che si presentò da prima con segni clinici di un morbo di Hodgkin ma, venuto a morte, l'esame istologico degli organi dimostrò che doveva invece considerarsi come una forma di granuloma tubercolare.

L. Orlando, di anni 10.

Madre vivente e sana. Ebbe quatro gravidanze a termine con figli viventi e sani. Non aborti. Il padre fu ricoverato in Sanatorio 13 anni fa, avendo avuto pleurite bilaterale e poi bronchite specifica. Poi si è rimesso ed è stato sempre bene. Il bambino è nato a Ficano (Roma) donde proviene. È stato sempre bene; lo sviluppo è stato normale. Nel settembre 1924 notò una piccola tumefazione al lato sinistro del collo, grande come una nocciola, indolente, che andò crescendo. Non ebbe mai disturbi nè dolori. Pare non abbia mai avuto febbre.

Otto giorni prima dell'ingresso in Ospedale (21 novembre 1925) ebbe un accesso di respirazione rumorosa ed un po' difficile. Soffre spesso di prurito generalizzato non molto insistente.

Esame obbiettivo del 1° dicembre 1925:

Condizioni generali discrete.

Facies piuttosto pallida.

Decubito indifferente.

Sensorio integro.
Nutrizione un po' scaduta.
Lieve succulenza della pelle; non efflorescenze, non cicatrici. Si nota solo una piccola zona leggermente infiltrata, con desquamazione furfuracea, in corrispondenza della coda del sopracciglio sinistro, ove mancano i peli.
Lieve cianosi dei pomelli, naso, labbra.
Discreto pallore della cute.
Ghiandole scarse, piccole, indolenti, duro elastiche alle regioni inguinali, ascellari, latero-cervicale destra.
Sulla regione latero-cervicale sinistra grosso impacco ghiandolare della grandezza di circa una testa di feto a termine. Alla palpazione si percepiscono numerose ghiandole duroelastiche, isolate, non aderenti nè agli strati profondi nè alla pelle, nè fra loro. Sono indolenti, grandi, da un'avellana a un uovo di gallina. La pelle sovr'esse appare normale.
Nulla si nota a carico dell'apparato locomotore (muscoli, ossa, articolazioni): soltanto l'infermo ha un po' di difficoltà nel sollevare il braccio sinistro.
Polso di frequenza 88, ritmico, a pressione normale.
Respiri 28 al minuto, senza tirage, nè cornage.
È apiretico.
Pupille uguali e reagenti.
Lingua, faringe, nulla di notevole.
Torace: nulla di notevole a carico dei polmoni.
Si nota una lieve ipofonesi sternale.
Il segno di D'Espine è presente.
Si nota un forte rumore venoso sullo sterno e sui vasi, che alzando la testa diminuisce (al contrario di quanto accade nello Smith).
Cuore: nei limiti.
Punta al IV spazio sulla mammillare; primo tono impuro alla punta, secondo polmonare un po' forte. Su tutta l'aia si ode un soffio sistolico, che ha il massimo d'intensità sulla base dello sterno.
Fegato: di consistenza normale, deborda un dito dall'arcata.
Milza: si palpa solo nelle profonde inspirazioni.
La R. W. ripetutamente eseguita fu sempre negativa. La cutireazione con la tubercolina fu positiva.
L'esame del sangue diede una modica leucocitosi (12.500) con la seguente formula:
Polinucleati neutrofili 60; polinucleati eosinofili 2; polinucleati basofili 0; linfociti 13; monociti 23; mielociti neutrofili 1; cellule di Turk 1.
Il *fundus oculi* era normale.
Il 1° dicembre fu tolta una ghiandola, che, esaminata diede il reperto più oltre illustrato.
L'esame radiologico mostrò il mediastino libero.
A metà dicembre fu iniziata la radioterapia dell'impacco glandolare: in un mese l'impacco diminuì di oltre la metà.
L'infermo fu apiretico fino al 22 gennaio, poi per circa un mese ebbe febbre con grandi oscillazioni (intorno a 37 al mattino, sopra 39 la sera).
Ebbe due epistassi. I leucociti furono sempre intorno ai 13.000.
Verso la fine di gennaio l'esame radiologico mostrò un grosso ganglio nella zona sottoclaveare destra.
Sulle gambe comparvero zone infiltrate, un po' arrossate, simili a un eritema nodoso. Esse scomparvero dopo circa 20 giorni: intanto il paziente era notevolmente deperito ed impallidito.
Nel marzo fu fatta una nuova applicazione radioterapica al collo e alla regione sternoclavicolare destra: dopo una diecina di giorni insorse febbre, che, più o meno alta durò poi sempre.
Al collo, a sinistra, comparvero nuove glandole.
Intanto si rendeva evidente una ipofonesi sternale e sulla fossa sopraspinosa e intraspinosa destra: ivi si ascoltava pure respiro metamorfosante e ronchi.

In aprile si ebbe sulle gambe una nuova poussée di eritema coi caratteri del precedente.

Sulla fine di aprile la febbre si fece più alta e sul polmone sinistro comparvero segni di blocco pneumonico (fremito forte, ipofonesi, soffio, rantoli fini): si udivano anche sfregamenti ruvidi.

La milza andava aumentando di volume.

Verso la metà di maggio comparve cefalea, insonnia, Kernig, e rigidità della nuca: poi invece tendenza al sonno, e tutti i segni di meningite.

Il liquor era torbido, appena xantocromico, a pressione aumentata: nel sedimento mostrava numerose emazie, numerosi polinucleati, rari mononucleati, non germi in primo tempo. poi numerosi bacilli acido e alcool resistenti (colorazione del reticolo).

Il 27 maggio *obitus*.

Autopsia. — Meningite tubercolare basilare, con essudato gelatinoso sulla cisterna interpeduncolare, tubercoli miliari lungo i vasi, idrocefalo interno.

Tumefazione delle ghiandole latero-cervicali di sinistra che sono isolate una dall'altra, di grandezza varia, e al taglio si presentano di aspetto omogeneo, biancastro, non caseoso.

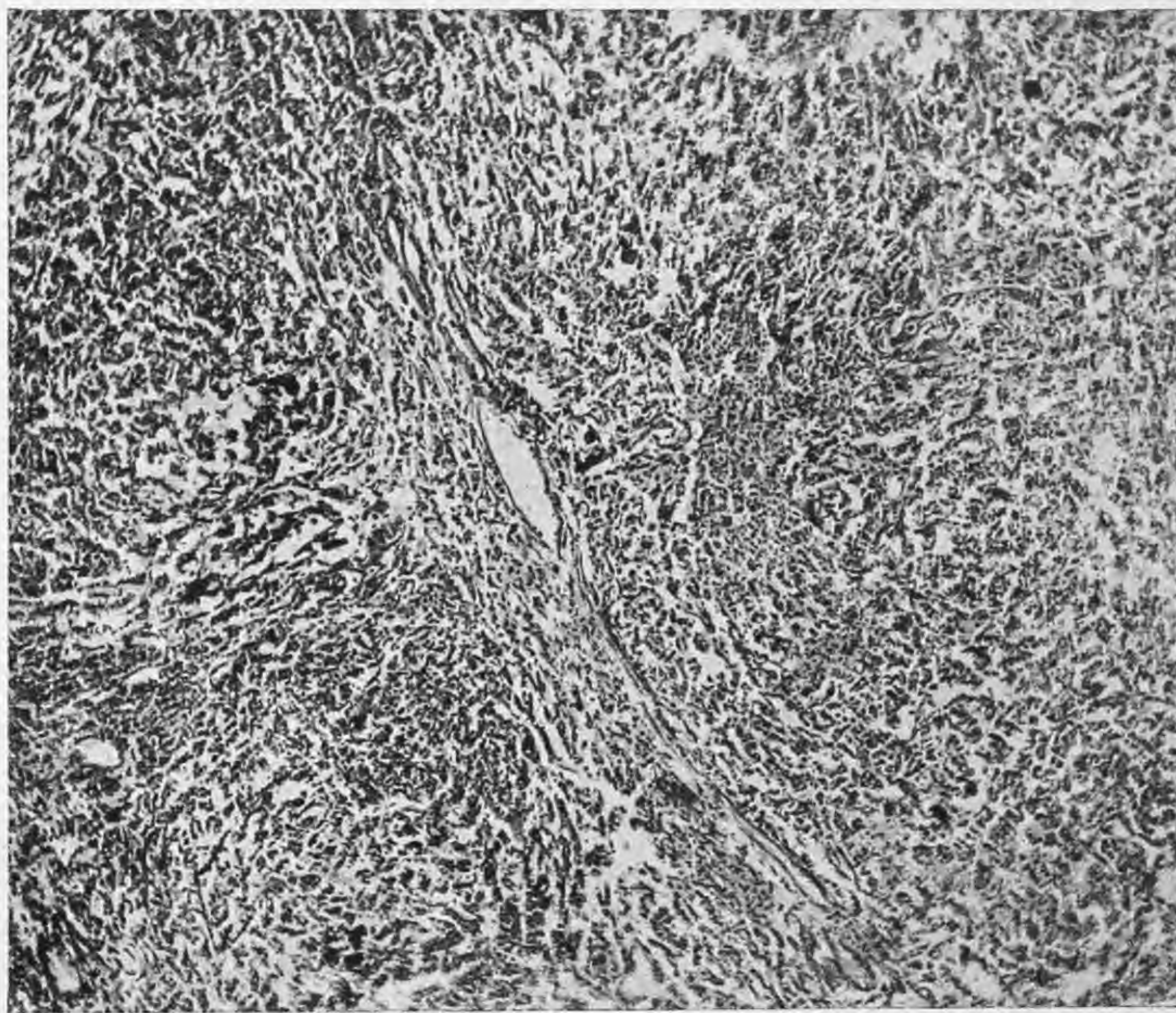



FIG. 1. — Sezione di una ghiandola linfatica (piccolo ingrandimento).

Tubercolosi miliare bilaterale dei polmoni: tubercolosi in parte caseosa delle ghiandole peribronchiali dei due lati.

Nella parte superiore del lobo inferiore del polmone sinistro si osserva una zona di polmone, triangolare, con la base verso la pleura (che è ispessita e aderente alla pleura costale) che al taglio si presenta di aspetto alveolare, con alveoli di varia grandezza, le cui pareti sono fatte da tessuto polmonare in via di disfacimento e senza reazione connettivale, contenenti una poltiglia fluida di color rosso vinoso e di odore non putrido.

Milza un po' aumentata di volume con piccoli tubercoli sulla capsula e nel parenchima, e piccolo infarto al polo superiore.

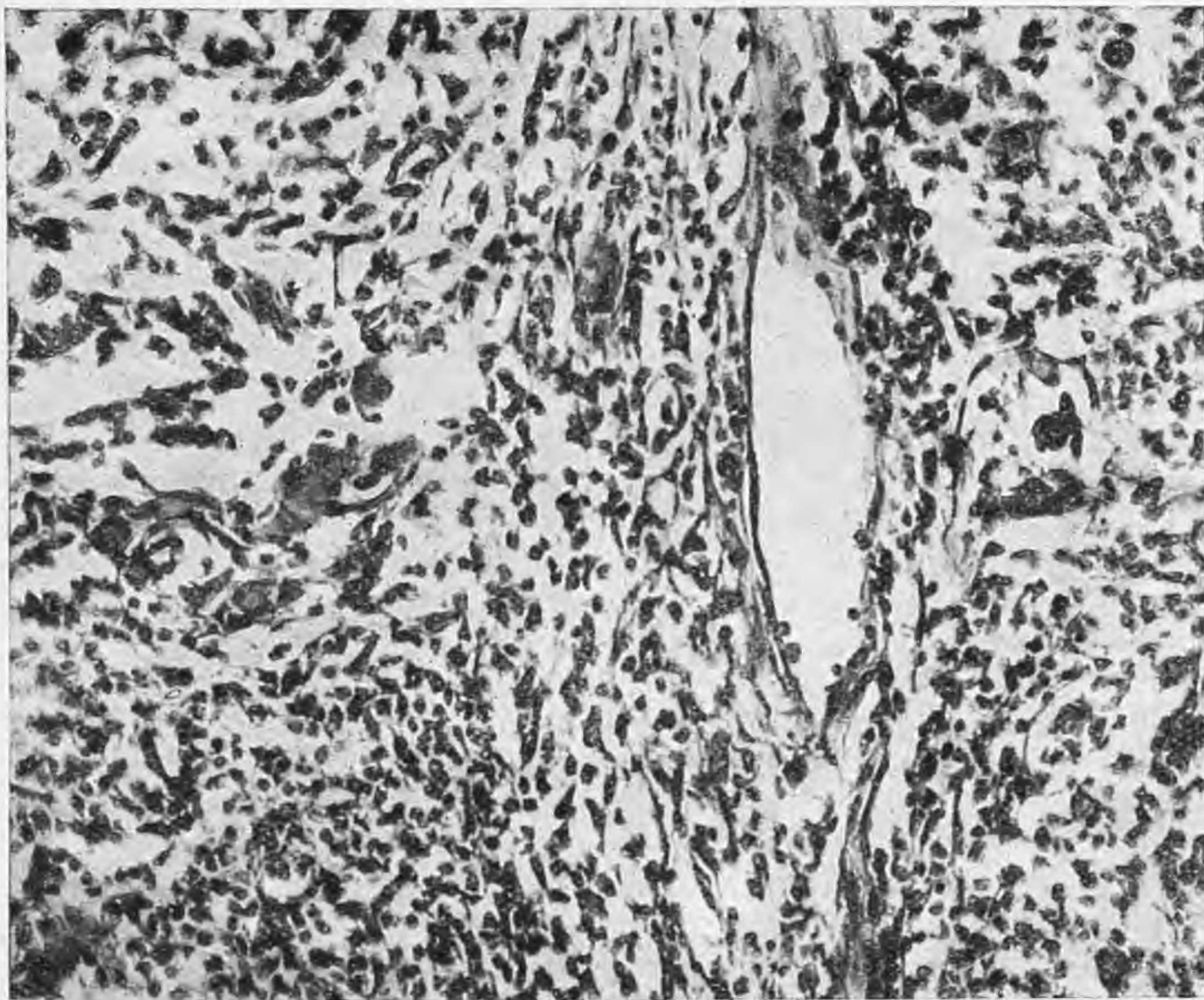



FIG. 2. — Sezione di una ghiandola linfatica (forte ingrandimento). Si vede il reticolo conservato e ispessito, e, a destra del vaso, una cellula gigante tipo Sternberg.

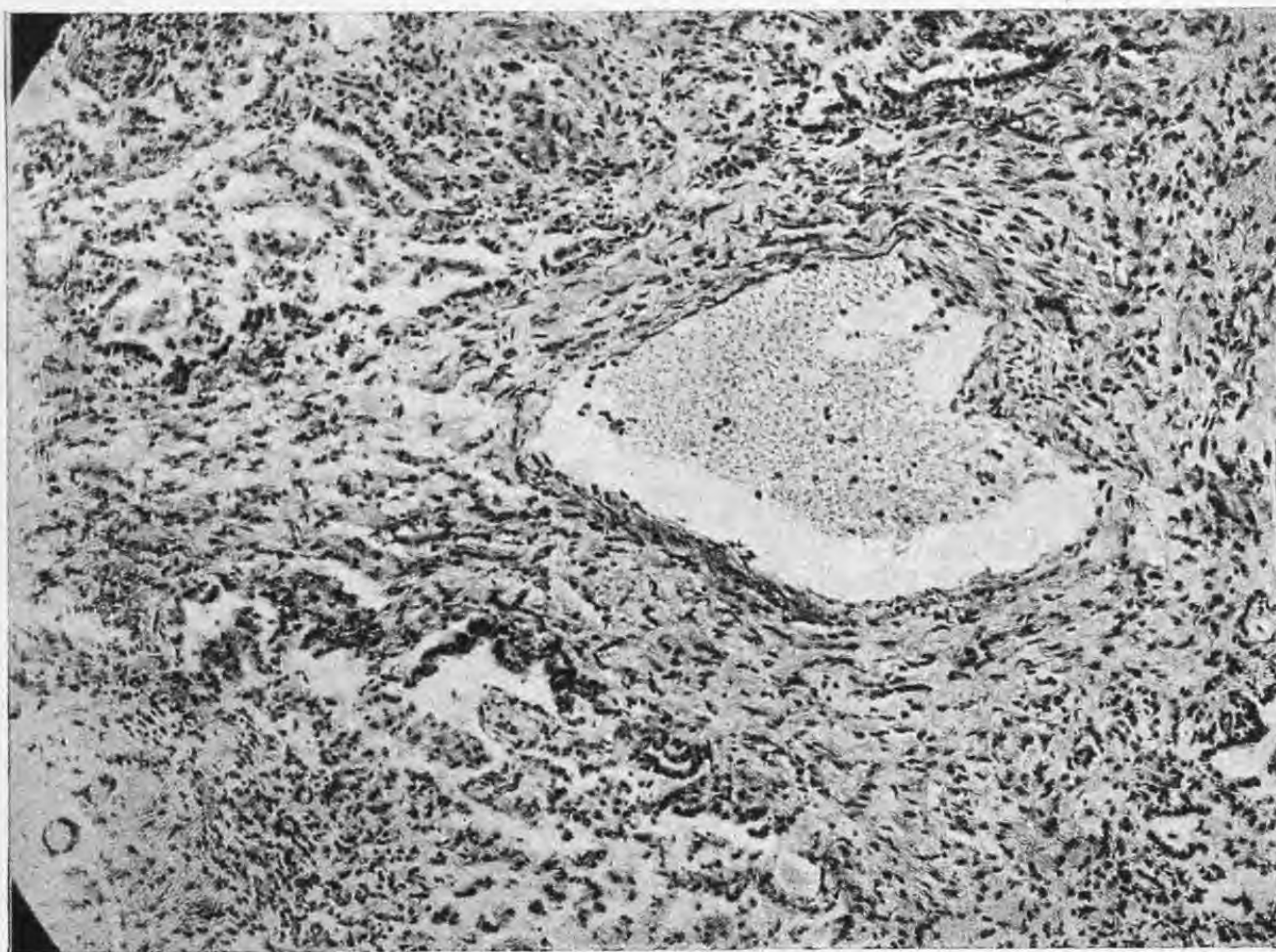



FIG. 3. — Sezione del polmone, zona infiltrata. Intorno a un vaso si vedono gruppi di acini polmonari con epitelio cilindrico. In basso a sinistra una cellula gigante tubercolare coi nuclei disposti a cerchio.

Il fegato presenta sul'a superficie di taglio scarsi nodulini miliari e, in corrispondenza degli spazi triangolari dei noduli più grandi, di colorito verdastro, di cui alcuni cistici.

Furono esaminati istologicamente i seguenti pezzi: una linfoghiandola del collo, prelevata intra vitam, un frammento di polmone, un frammento di fegato.

L'esame microscopico della ghiandola linfatica, che mostra un considerevole aumento di volume, presenta la seguente struttura:

Capsula fibrosa notevolmente ispessita.

Struttura glandolare notevolmente modificata tanto nella corteccia come nei cordoni e seni intermediari.

I follicoli sono parzialmente conservati: appaiono atrofici o iperplastici.

Nei follicoli che appaiono iperplastici si notano conservati gli elementi linfocitici sia del centro che della periferia, coi caratteri di linfoblasti e di linfociti. Non si nota alcun elemento eosinofilo.

Gli elementi del reticolo sono notevolmente aumentati di volume, e le fibre conservano inalterata la loro forma. I vasi sanguigni non presentano alcuna modificazione. In alcuni tratti si nota ialinosi del reticolo come pure ialinosi della parete di alcune vene. In alcuni tratti si ha l'impressione come se la ialinosi avesse colpito sopratutto i capillari prevenosi.

Nei cordoni intermediari la fibrosi è anche più considerevole, e in essi appaiono dei larghi gettoni ialini.

I seni non presentano alcuna modificazione dell'endotelio. Non si riscontrano generalmente cellule giganti tipo Sternberg, ma se ne riscontra solo qualcuna in alcuni tratti. Manca ogni focolaio di necrosi e anche nei tratti ove la jalinosi del reticolo e delle pareti vasali assume caratteri di massima estensione gli elementi linfatici appaiono conservati.

In alcuni tratti gli elementi del reticolo assumono una tale modificazione della grandezza, un aspetto da ricordare la forma così detta iperplastica della tubercolosi descritta da Ziegler: però è raro che in questa forma manchino focolai di necrosi o cellule giganti del tipo tubercolare.

L'same di una ghiandola prelevata post mortem mostra le medesime alterazioni, solo con una più spiccata fibrosi, forse in rapporto con la pregressa radioterapia. Non vi si notano cellule tipo Sternberg.

Polmone. — Pleura notevolmente ispessita e iperemica.

Setti interlobulari anch'essi ispessiti per neoformazione connettivale fibrosa e ricchi di vasi.

Nei noduli si osservano acini parzialmente enfisematici, vasi sanguigni circondati da connettivo fibroso, e alcuni tratti di acini conservati. In altri tratti, focolai acinosi o che occupano dotti alveolari, in gran parte caseosi, talora con neoformazione fibrosa e cellule giganti accumulate per estensioni diverse.

È degno d'interesse il fatto che spesso ai limiti di focolai caseosi con cellule giganti e infiltrazione linfocitica alla periferia e con neoformazione connettivale fibrosa non caratteristica si osservano gruppi di alveoli per l'estensione intera di dotti alveolari, con l'epitelio alto, cilindrico. Essi confinano dall'altra parte con setti interlobulari ispessiti e ricchi di vasi sanguigni. Negli alveoli spesso si rinviene un essudato in parte con epiteli desquamati e degenerati e in parte con neoformazioni connettivali.

In mezzo al tessuto fibroso si rinvengono talora cellule giganti di varie dimensioni.

In conclusione si possono ammettere i seguenti gruppi di alterazioni polmonari.

1) Focolai di sclerosi fibrosa senza caseosi, con alveoli alla periferia rivestiti di epitelio cilindrico.

2) Focolai caseosi acinosi con cellule giganti tipo Langhans.

3) Focolai di infiammazione collaterale acinosi o nodosi con alveoli con le solite modificazioni dell'epitelio alla periferia: zone enfisematiche molto limitate con formazione di cavità e atrofia dei setti interalveolari. Focolai di

enfisema acuto senza atrofia dei setti. Endobronchite essudativa dei bronchi lobulari.

Fegato. — Focolai caseosi negli spazi di Kiernan sotto forma di noduli tubercolari recenti del tipo miliarico con cellule giganti, e per lo più con necrosi caseosa.

Nel caso descritto, clinicamente tutto parlava per una forma di Hodgkin. V'erano insieme con le tumefazioni ghiandolari, la febbre ricorrente, l'anemia, il prurito, manifestazioni cutanee eritematose, la leucocitosi, per verità modica. Gli eosinofili erano solo 2 %, ma si può forse ammettere una lievissima eosinofilia assoluta, in quanto i leucociti erano circa il doppio del normale. Si può aggiungere, a favore del morbo di Hodgkin il vantaggio della radioterapia.

L'esame istologico della ghiandola, mentre mostrava rarissime cellule giganti tipo Sternberg, mostrava una buona conservazione del reticolo, con aumento delle sue cellule e qua e là una ialinosi diffusa, e ciò prima di qualunque trattamento radioterapico. Nel morbo di Hodgkin invece suole essere alterata più o meno completamente la struttura della ghiandola, con scomparsa del reticolo.

Le lesioni riscontrate non hanno perciò alcunchè di caratteristico, essendo esse comuni alle forme di linfadenite cronica, tanto più che in alcuni tratti la ialinosi è così estesa da imporsi subito alle altre alterazioni.

In alcuni tratti si osserva qualche cellula gigante tipo Sternberg o polinucleata, ma la conservazione del reticolo, e la mancanza del carattere fondamentale della scomparsa della struttura linfocitaria con sostituzione di un tessuto con le note caratteristiche di quello della linfogranulomatosi, non permettono di affermare che le alterazioni rinvenute corrispondano a quelle della linfogranulomatosi.

Nei preparati è degna di rilievo la conservazione del reticolo fibrillare in molti tratti, la ialinosi estesa in altri, e l'aumento considerevole delle cellule del reticolo.

Le lesioni sono piuttosto quelle che si riscontrano nella macropoliadenopatia tubercolare, e ricordano la forma di tubercolosi iperplastica ialina descritta da Ziegler. È però caratteristica del caso la mancanza di focolai di necrosi e di cellule giganti del tipo tubercolare che di rado mancano in detta forma.

Nel polmone si è osservata una forma acinosa e nodosa di infiammazione proliferativa, in soggetto con enfisema polmonare; infiltrazione collaterale diffusa essudativa, e lieve pleurite cronica. Alla non tipicità delle lesioni istologiche, che rende difficile disporre le alterazioni in un dato gruppo, può aver contribuito il trattamento coi raggi X.

Coordinando le lesioni croniche glandolari, le lesioni polmonari, delle quali alcune a tipo proliferativo cronico, altre acute (polmonite desquamativa, ecc.) si può pensare che si sia trattato di una forma tubercolare che ha subìto una generalizzazione alle ghiandole linfatiche e al fegato (secondo sta-

dio di Ranke) e in seguito si sia sviluppata una tubercolosi polmonare (terzo stadio) con tubercolosi miliare terminale.

Degno di nota in questo caso mi pare anche il fatto che dopo la seconda serie di applicazioni radioterapiche cominciò la fase evolutiva del processo tubercolare, prima nelle ghiandole e poi in tutto l'organismo, a tipo miliare. Tale evoluzione probabilmente si sarebbe avuta anche spontaneamente ma non si può escludere che l'intervento radioterapico possa averla affrettata.

Ricorderò pure da ultimo che nel liquor estratto, nel quale furono trovati i bacilli di Kock, vi era una prevalente polinucleosi, come è noto che può accadere nelle forme relativamente acute, benchè costituisca eccezione nelle meningiti tubercolari.

Sento il dovere di ringraziare il prof. Dionisi che ha controllato l'autopsia e i reperti istologici.

BIBLIOGRAFIA.

Askanazy S. Beitr. zur path. Anatomie und zum alleg. Pathologie, Bd. 3, p. 411, 1888; Zeitsch. für Klin. med., Bd. 32, 1897.
Berger P. e Besançon J. Bull. Méd., 26 luglio 1899.
Baumgarten. Zeitsch. f. Klin. Med., Bd. 9, p. 245; Münch. med. Woch., S. 1545, 1914.
Czerny. Prager med. Woch., S. 77, 1891.
Ebstein. Berlin. Klin. Wochensch., n. 31, 1887.
Mendel. Ann. Inst. Past., n. 7, 1923.
Pel. Berlin. Klin. Woch., n. 1, 1885.
Sabrazès J. *Macropolyadenop. tuberculeuse pseudolynphadenomateuse.* Vigot, Paris, 1903.
Sternberg P. Zeitschr f. Heilkunde, Bd. XIX, 41, 15 febbraio 1898; Handb. der spez. path. Anat. und. Histol., erster Band, 1926.
Brusa P. Haematologica, p. 1, 1923.
Foà P. Ibid., p. 17, 1920.
De Nunno R. *Il morbo di Hodgkin.* Napoli, 1920.
Trenti E. *Il granuloma maligno.* Roma, Pozzi, 1925. Ivi tutta la letter. fino al 1925
Ziegler E. *All. u. sp. Pathol. Anat.* Jena, 1906.
Ziegler K. *Die Hodg krische Krauk.* Jena, 1911.

III.

Ospedale Maggiore di S. Giovanni Battista e della Città di Torino
Divisione Medica - Primario: Prof. G. Quarelli

Sul pneumotorace artificiale terapeutico bilaterale contemporaneo

Dottori G. Quarelli e G. B. Audo-Gianotti.

La collassoterapia secondo le indicazioni di Forlanini, è assurta in questi ultimi anni a quella importanza, e ha raggiunto una tale estensione di applicazioni pratiche, che i risultati spesso sorprendenti raggiunti, pienamente giustificano.

A mano a mano che la tecnica della collassoterapia si è perfezionata e che le cognizioni fisio-patologiche riguardanti il pneumotorace artificiale si sono venute ampliando, alcuni dei punti fondamentali che un tempo si ritenevano come di natura dogmatica per l'inizio della cura, sono crollati, rendendo possibili nuove applicazioni terapeutiche e nuovi orizzonti schiudendo alla lotta intrapresa contro il terribile male.

Ideato dapprima dal Forlanini per far collabire le pareti di vaste cavità secernenti, onde scemare le putrefazioni che nelle caverne tubercolari si svolgono, fu poco dopo praticato anche nelle forme emoftoiche, e in seguito introdotto anche nelle forme pneumoniche e bronco-pneumoniche; si comprese cioè che la compressione esercitava una notevole benefica influenza non solo facendo scemare i fatti secretivi e iperemici flogistici delle forme cavernose ed emoftoiche, ma anche diminuendo l'espansione polmonare e la conseguente trazione delle fibre elastiche polmonari (Morelli) sul parenchima stesso dell'organo leso, favorendo i processi organici di cicatrizzazione.

Però due erano gli assiomi fondamentali perchè si ritenesse possibile applicare nel singolo caso la collassoterapia, e cioè, che il *processo fosse strettamente unilaterale*, e che il *collasso si potesse ottenere completo*. Ora se consideriamo i casi in cui queste due condizioni possono esistere e essere raggiunte, vediamo che scarso è il numero loro di fronte a quello totale dei tubercolotici che potrebbero usufruire di tale trattamento terapeutico. Le aderenze pleuriche sono così frequenti in questi malati, che spesso si svelano solo radioscopicamente in un tempo ulteriore, quando il pneumotorace è già abbastanza avanzato. Eppure, anche in tali casi, malgrado

l'assenza del collasso completo, i risultati ottenuti sono confortanti, conseguendosi spesso la scomparsa della febbre, dell'espettorazione, la diminuzione della tosse, un aumento talvolta rilevante del peso corporeo. E d'altra parte una compressione totale di un polmone non elimina definitivamente in questo organo la possibilità di contagiarsi nuovamente. Se in un coniglio con pneumotorace completo unilaterale, si inietta in circolo una emulsione di bacilli tubercolari, si nota che molti di essi si fermano ancora nel polmone completamente atelettasico (Bezançon). Analogamente Burnand in un polmone compresso da circa due anni potè notare piccoli noduli miliari recentissimi, e identiche constatazioni furono pubblicate da Lindblom, da Pignet e da Giraud.

Si giunse così a proporre in alcuni casi, l'attuazione di un pneumotorace parziale, con scarsa pressione (Kindberg); gli effetti ottenuti furono confortanti, sia come risultato definitivo che come decorso nel primo mese di attuazione. Si sa che nel primo periodo della collassoterapia, l'ammalato può presentare un notevole grado di dimagramento che secondo gli studi di Parisot e di Hermann sarebbe dovuto all'aumento notevole del metabolismo basale, come primo effetto della iperattività funzionale del polmone sano. La introduzione pratica del pneumotorace parziale, rese possibile anche l'intervento in casi avanzati, con estese aderenze pleuriche: in questi malati, anche piccole compressioni multiple in punti differenti corrispondenti a erosioni possono provocare una diminuzione dei fatti generali morbosi presentati dal malato (Morelli, Gwerder, Pedoja).

Constatato che il pneumotorace parziale è certamente efficace terapeuticamente, Ascoli, nel 1912, per primo proponeva l'attuazione di un pneumotorace parziale bilaterale in casi di lesione di entrambi i polmoni. Fagioli nel 1914 pubblicò i primi cinque casi trattati in tal modo, e dopo di lui, numerosi furono gli studiosi che di tale argomento si occuparono. I pareri dei singoli autori riguardo all'efficacia e alla possibilità di attuazione è però singolarmente discordante. Spesse volte l'attuazione di un pneumotorace unilaterale provoca nel polmone apparentemente sano, l'aggravarsi improvviso di lesioni minimissime preesistenti, forse dovute alla maggiore attività compensatoria di questo lato. Dumarest e Brette in tali casi (1923) propongono la sospensione del pneumotorace unilaterale e l'aspirazione graduale del gas immesso; Sangmann da parte sua esclude assolutamente la possibilità di un pneumotorace bilaterale. Altri autori invece comunicano di aver continuato il pneumotorace unilaterale, di averlo solo ridotto di durata così da poter col riassorbimento del gas da un lato iniziare la compressione dal lato primitivamente illeso. In tutti questi tentativi ciò che preoccupa prevalentemente i singoli autori è di impedire la comparsa di disturbi circolatori nell'apparato polmonare, e di conservare al paziente la quantità di zona respirante necessaria per le funzioni vitali. I primi casi di pneumotorace bilaterale parziale coi loro risultati confortanti indussero nella pratica ospitaliera ad un più largo uso di tale mezzo terapeutico. Se osserviamo la letteratura di questi ultimi anni, si nota come il numero dei casi pubblicati, benchè ancora relativamente scarso, vada continuamente aumentando. Però generalmente in sulle prime il pneumotorace bilaterale non è tale fino dall'inizio dell'intervento. Lo diviene in

un secondo tempo quando nell'evoluzione ulteriore della malattia, si renderanno manifeste lesioni anche dal lato primitivamente ritenuto sano. Il pneumotorace bilaterale parziale attuato in due tempi ha dato ottimi risultati. Così ad es. Schultz notò miglioramento grande eseguendo il pneumotorace dal lato primitivamente sano, tredici mesi dopo che veniva eseguito dall'altro lato, con scomparsa completa dei bacilli dallo sputo, aumento del peso, scomparsa della febbre. Identici risultati ebbero nell'identico modo Maendl, Sanson, Denechan, Amsler, Nisio, Wietersheim, Cordier e Lagèze, Rist e Colaud, Bezançon, Jacquelin, per non citare che i più recenti.

Ora nella pratica ospitaliera può essere frequente il caso che si presenti all'osservazione un malato nel quale le lesioni polmonari siano presenti bilateralmente. In tali evenienze si possono avere tutte le possibilità cliniche di lesioni polmonari. È in questi casi, che lasciati a sè anche con le opportune cure medico-climatiche assai difficilmente arriverebbero a risultati soddisfacenti, che fu introdotto l'uso del pneumotorace bilaterale contemporaneo parziale. Certamente occorre che l'esame obbiettivo faccia rilevare nel malato le condizioni favorevoli usuali per iniziare la cura, e su questo argomento ci soffermeremo in appresso. Si può dire che questa nuova applicazione della collassoterapia sia solamente agli inizi perchè ancora scarsi sono i casi che si riscontrano nella letteratura. Nella maggior parte però i singoli autori riferiscono risultati soddisfacenti che incoraggiano a estendere e a studiare questo intervento.

Ottimi risultati ebbero Sanson, Rist-Coulaud-Chabaud, Cordier, Tobè-Terrasse, Wietersheim, Harms, Corinaldesi, Forlanini G., Carpi, Giani, Russi, Sechi, Bernardi ecc. Malgrado tante voci concordi che riferiscono i vantaggi ottenuti da tale collassoterapia, molti ancora sono riluttanti ad intraprendere nei loro malati simile terapia, o per insuccessi avuti, o per intolleranza grave di alcuni individui. Pochi mesi or sono ancora, Waucner e Kauffmann (marzo 1928) ponevano in guardia contro possibili complicanze gravi e consigliavano nell'adottare tale procedimento terapeutico, la maggiore prudenza. Ma su questo argomento, sulle possibilità di ovviare a tali inconvenienti prevenendoli, e sulle modalità di attuazione del pneumotorace bilaterale contemporaneo, ci soffermeremo in seguito. Ci è invce gradito poter presentare ora due casi trattati con collassoterapia bilaterale contemporanea, e seguiti ormai per vari mesi, con risultati terapeutici ottimi, su malati che erano stati ricoverati presso la sezione medica dell'Ospedale di S. Giovanni di cui uno di noi è primario.

Riferiamo anzitutto i dati anamnestici e clinici più importanti.

Caso I. — C. M., anni 21, operaia.

Anamnesi famigliare remota e recente, negativa.

L'a. nacque a termine ed ebbe allattamento materno. Soffrì dei comuni esantemi dell'infanzia, dopo dei quali godette sempre ottima salute.

La prima malattia degna di nota rimonta al novembre 1927; in tale epoca l'a. ebbe broncopolmonite destra complicatasi in seguito con pleurite dallo stesso lato. Guarì bene della malattia polmonare, ma fu obbligata per la complicanza pleurica a tenere il letto per vari mesi. Nell'aprile 1928 potè riprendere le usuali occupazioni senza avvertire il

minimo malessere. Nel mese di agosto incominciò a notare un poco di tosse al mattino con scarsa espettorazione; continuò nelle sue occupazioni giornaliere, poco curandosi dell'anoressia, del deperimento, della febbricola vespertina che nel frattempo erano comparse. Pochi giorni or sono la temperatura si innalzò improvvisamente fino a raggiungere i 40°: obbligata a letto, e visitata da un sanitario, questi giudicò opportuno il suo ricovero in Ospedale.

Entra in sezione il 28 agosto 1928.

All'esame obbiettivo si nota quanto segue:

Condizioni generali poco buone. Sviluppo scheletrico normale ma alquanto gracile per ciò che riguarda la costituzione della gabbia toracica. Masse muscolari bene sviluppate, un poco ipotoniche. Pannicolo adiposo scarso. Colorito della cute e delle mucose visibili, pallido.

Sistema linfatico: lungo le regioni carotidee e sopraclaveari di ambo i lati si palpano piccole ghiandole, dure, indolenti, spostabili sui tessuti sottostanti; a destra nella regione sopraclaveare ne esiste una più grossa, della grandezza di una mandorla, dagli identici caratteri delle precedenti.

Temperatura 38°,2. Polso 80. Respiro 18.

Capo di forma brachicefala, libero in ogni movimento. Nulla di notevole a carico dei muscoli mimici e degli estrinseci degli occhi. Riflessi alla luce, alla convergenza ed all'accomodazione, normali. Lingua lievemente patinosa, sporta diritta. Fauci alquanto arrossate; tonsille lievemente ingrossate. Dentatura sana.

Collo di forma cilindrica.

Non si scorgono pulsazioni anomale. Tiroide di grandezza normale.

Torace allungato, lievemente depresso nella regione sternale. Angolo di Louys assai evidente. Angolo epigastrico acuto.

Escursione respiratoria maggiore a sinistra che a destra. Tipo di respirazione lievemente obliqua. Fenomeno di Litten presente da entrambi i lati. Non si palpano sfregamenti.

Fremito vocale tattile presente su tutto l'ambito; un poco rinforzato alla base destra.

L'apice destro si eleva ad un dito al di sopra della clavicola e la sua ampiezza è notevolmente ridotta. Suono plessimetrico ipofonetico. L'apice sinistro si eleva a circa due dita e la sua ampiezza è apparentemente normale; alla percussione suono chiaro.

Sul rimanente ambito polmonare alla percussione si nota a destra suono ipofonetico con tendenza al timpanismo in alto, suono più chiaro alla base. L'escursione espiratoria della base è limitata.

A sinistra suono di percussione chiaro su tutto l'ambito; base libera.

All'ascoltazione, sull'apice destro e sulla fossa sopraspinosa dello stesso lato, rantoli consonanti numerosi, soffio bronchiale lontano con tendenza all'anforico. In basso rantoli a grosse e medie bolle abbondantissimi. A sinistra all'apice fini rantoli a piccole bolle; percepibili più distintamente nella fossa sopraclaveare. In basso murmure vescicolare normale con qualche rantolo a grosse bolle.

Cuore. — Itto della punta al V spazio un dito all'interno dell'emiclaveare, ritmico. Aree cardiache normali. Nulla di anomalo all'ascoltazione sui diversi focolai.

Addome. — Trattabile, indolente sia alla palpazione superficiale che profonda. Fegato e milza in limiti normali.

Sistema nervoso. — Motilità, sensibilità, normali. Reflettività un poco vivace specie nei riflessi cutanei.

Decorso. — L'a. al suo ingresso in Ospedale, 28 agosto 1928, presenta febbre elevata con maggiori accentuazioni serotine, tosse frequente, stizzosa con espettorazione mucopurulenta abbondante.

L'esame dell'escreato subito praticato fece rilevare la presenza in esso di abbondantissimi bacilli di Koch.

L'esame radioscopico, confermando il reperto obbiettivo, mise in luce al lato destro infiltrazione peribronchiale e parenchimatosa estesa specie al lobo superiore con erosione della grandezza di una noce in corrispondenza dello spazio sottoclaveare. A sinistra peribronchite evidente con opacità apicale manifesta.

L'esame del sangue per la R. W.: negativo.

Es. citologico del sangue: Gl. bianchi 6700; gl. rossi 3.450.000. Emometria 40; valore globulare 0,59.

Formula leucocitaria: granulociti neutrofili 35; eosinofili 2; basofili 0.

Linfociti piccoli 36; grandi 18. Monociti e forme di passaggio: 9.

Date le condizioni in cui si trova la malata, di una relativa floridezza, malgrado le condizioni polmonari gravi, essendo le due basi perfettamente libere, si decide di ricorrere al pneumotorace bilaterale contemporaneo.

Raccogliamo in un quadro i dati relativi al trattamento. Le prime immissioni furono fatte con ossigeno; a partire dalla quarta con azoto.

Giorno in cui fu praticato il rifornimento	Lato destro				Lato sinistro			
	Qualità del gas	Quantità introdotta	Pressione prima	Pressione dopo	Qualità del gas	Quantità introdotta	Pressione prima	Pressione dopo
31 — 8 —	0	150	— 15 — 7	— 14 — 7	—	—	—	—
1 — 9 —	—	—	—	—	0	200	— 14 — 8	— 14 — 10
3 — 9 —	0	200	— 15 — 8	— 10 — 4	—	—	—	—
4 — 9 —	—	—	—	—	0	200	— 13 — 8	— 11 — 5
7 — 9 —	0	200	— 10 — 8	— 5 — 2	—	-	—	—
8 — 9 —	—	—	—	—	0	250	— 12 — 8	— 5 — 1
13 — 9 —	N.	250	— 8 — 3	— 4 . 0	—	—	—	—
15 — 9 —	—	—	—	—	N.	300	— 6 — 3	— 4 + 1
21 — 9 —	N.	250	— 7 — 3	— 4 + 2	—	—	—	—
23 — 9 —	—	—	—	—	N.	250	— 5 . 0	— 3 + 2

A partire da questo momento i diversi rifornimenti vennero eseguiti ogni dieci giorni pel primo mese cercando di mantenere la pressione esistente. In seguito, sotto il controllo radiologico continuo, si aumentò la pressione, sopratutto dal lato sinistro che era risultato il più compromesso, fino ad aversi una pressione decisamente positiva (+ 1 + 6).

L'ammalata tollerò bene la cura. Solo nei primi giorni, certamente quale risultante di una particolare sensibilità pleurica notò accessualmente difficoltà di respiro, cianosi spesso spiccata. Con qualche inalazione di ossigeno e qualche cardiocinetico le crisi si dileguarono rapidamente. Verso i primi di ottobre, l'espettorazione era pressochè scomparsa; la febbre era scomparsa, i ripetuti esami dell'escreato diedero risultato costantemente negativo, malgrado che nei primi momenti la presenza dei bacilli di Koch fosse abbondantissima. Il peso corporeo aumentò di circa 2500 grammi; il colorito si fece roseo, l'appetito divenne vivace. Alla metà di ottobre l'a. incominciò ad alzarsi. La deambulazione dopo qualche tempo non provocò alcuna dispnea.

La fig. 1 presenta il quadro radiografico del torace di questo malato dopo un mese di collassoterapia bilaterale contemporanea. Solo la base destra è meno compressa del rimanente ambito, per aderenze pleuro diaframmatiche preesistenti.

L'es. citologico del sangue compiuto dopo la dimissione dall'ospedale dava i seguenti risultati:

Globuli bianchi 7.800; Globuli rossi 4.400.000; Emometria 80; Valore globulare 0,90
Formula leucocitaria:

Fig. 1.
Pneumotorace bilaterale contemporaneo
dopo un mese dall'inizio del trattamento.

Granulociti neutrofili 45; Granulociti esinofili 1; Granulociti basofili —; Linfociti piccoli 28; Linfociti grandi 16; Monociti e forme di passaggio 8.

Caso II. — R. F., di anni 20, lavorante in vetro, nubile.

Madre morta a 48 anni per tubercolosi polmonare. Padre vivente e sano. Ebbe un solo fratello che morì all'età di un mese per malattia imprecisata.

Nacque da parto eutocico: ebbe allattamento mercenario. All'età di due anni soffrì di broncopolmonite bilaterale di cui guarì bene. Sofferse dei comuni esantemi dell'infanzia.

All'età di 12 anni fu operata di tonsillectomia. Ebbe la prima mestruazione all'età di 12 anni, e d'allora continuarono regolari per ritmo e per durata.

Circa due mesi or sono incominciò ad avvertire qualche piccolo dolore al torace, specie in corrispondenza delle regioni apicali. Comparve modica tosse, scarso espettorato. Non rilevò mai febbre, nè sudorazioni. Entra in ospedale il 13 maggio 1928.

Obbiettivamente si nota:

Condizioni generali di nutrizione soddisfacenti. Pannicolo adiposo abbondante. Masse muscolari bene sviluppate. Sviluppo scheletrico regolare. Colorito della cute e delle mucose visibili, abbastanza roseo.

Capo: di forma brachicefala accentuata, mobile. Bulbi oculari sinergici nei varì movimenti. Riflessi pupillari alla luce, all'accomodazione ed alla convergenza, normali. Dentatura sana. Lingua lievemente patinosa, sporta diritta. Fauci arrossate.

A carico del sistema linfatico si palpa una piccola ghiandola ingrossata nella regione sopraclaveare sinistra.

Collo. — Di forma cilindrico; non si scorgono pulsazioni anomale. Tiroide di dimensioni normali.

Torace. — Di forma cilindrica. Angolo di Louys bene evidente. Angolo epigastrico acuto. Fenomeno di Litten visibile da ambo i lati.

Gli apici sono un poco abbassati e retratti da ambo i lati. All'ascoltazione bila-

teralmente rantoli numerosi a piccole bolle, che sono assai più sensibili in corrispondenza della fossa sottoclaveare destra; sul rimanente ambito polmonare fremito vocale tattile normale; suono di percussione chiaro e murmure vescicolare normale da ambo i lati. Solo dalla base destra si percepisce qualche rantolo a grosse bolle.

Cuore. — Itto della punta al V spazio sull'emiclaveare sinistra, ritmico. Aree cardiache di percussione normali. All'ascoltazione toni deboli su tutti i focolai specie alla punta.

Addome. — Globoso, trattabile, indolente sia alla palpazione superficiale che alla profonda. Fegato e milza in limiti normali.

L'esame dell'escreato fa rilevare la presenza di abbondantissimi bacilli di Koch.

L'esame radiologico permette di osservare una infiltrazione diffusa dell'apice sinistro e del lobo superiore destro.

Date le condizioni obbiettive dell'ammalata, si decide di praticare il pneumotorace bilaterale contemporaneo. Le prime applicazioni furono anche in questo caso eseguite con ossigeno, le altre con azoto. La malata sopportò in maniera veramente soddisfacente l'introduzione bilaterale del gas: solo qualche rara volta all'inizio ebbe qualche piccola crisi di dispnea scomparsa dopo qualche ora di completo riposo. Dopo circa quattro mesi di cura è notevolmente migliorata: il peso è cresciuto, come pure l'appetito e fatto assai più importante, già da circa tre mesi nei ripetuti esami eseguiti non sono più visibili bacilli di Koch. Riportiamo ora il tabellino di cura, analogamente a quanto abbiamo fatto per il caso precedente.

Giorno in cui fu praticato il rifornimento	Lato destro				Lato sinistro			
	Qualità del gas	Quantità introdotta	Pressione prima	Pressione dopo	Qualità del gas	Quantità introdotta	Pressione prima	Pressione dopo
19 — 5 — 28	0	150	— 7 — 4	— 6 — 4	—	—	—	—
21 — 5 — 28	—	—	—	—	0	200	— 10 — 5	— 10 — 4
23 — 5 — 28	0	250	— 7 — 5	— 5 — 2	—	—	—	—
25 — 5 — 28	—	—	—	—	0	200	— 8 — 5	— 8 — 3
27 — 5 — 28	0	300	— 7 — 4	— 5 — 1	—	—	—	—
29 — 5 — 28	—	—	—	—	0	300	— 8 — 4	— 5 . 0
31 — 5 — 28	N.	300	— 6 — 2	— 5 — 0	—	—	—	—
2 — 6 — 28	—	—	—	—	N.	400	— 6 — 4	— 3 + 3
5 — 6 — 28	N.	250	— 7 · 1	— 4 + 2	—	—	—	—
8 — 6 — 28	—	—	—	—	N.	200	+ 1 + 3	+ 1 + 4
12 — 6 — 28	N.	200	— 2 + 1	+ 1 + 4	—	—	—	—
14 — 6 — 28	—	—	—	—	N.	150	0 + 3	+ 1 + 4

Nei periodi successivi si cercò di mantenere la pressione raggiunta che aveva dato radioscopicamente i risultati che si osservano nella figura 2. Però, verso la metà di luglio essendosi per alcuni giorni percepiti malgrado la discreta compressione dei piccoli rantoli all'emitorace destro, si credette opportuno di aumentare la pressione da questo lato, e con due nuovi rifornimenti si raggiunse la pressione di + 3 + 7, che

con scarse oscillazioni permane tuttora. Ugualmente positiva è la pressione nell'emitorace sinistro. L'ammalata ormai si alza molte ore del giorno: non ha dispnea nè cianosi. Qualche leggero rialzo termico che si era verificato nei primi di luglio in occasione della recrudescenza transitoria dei fatti umidi è completamente scomparso.

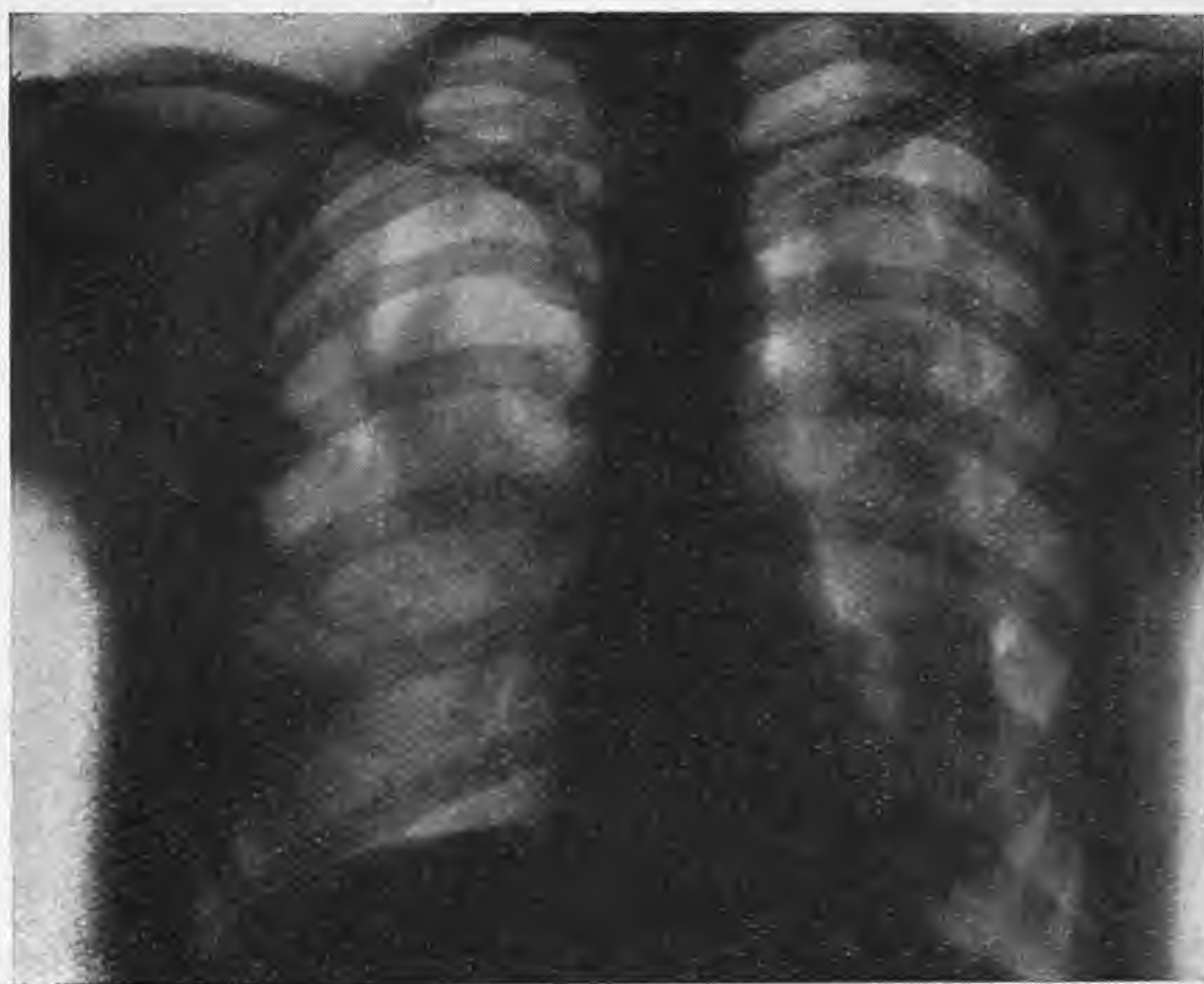



Fig. 2.
Pneumotorace bilaterale contemporaneo.

Come più sopra riferimmo il reperto dell'escreato è permanentemente negativo. L'a. esce a giorni dall'Ospedale ove ritornerà ambulatoriamente a compiere i rifornimenti necessari per la prosecuzione della cura.

Riassumendo quindi brevemente quanto abbiamo riferito, i nostri due malati, si presentarono per cure ospitaliere in un periodo già avanzato della malattia, quando le lesioni infiltrative avevano colpito entrambi i polmoni con tendenza alla loro rapida diffusione al rimanente tessuto polmonare ancora rimasto indenne.

L'applicazione del pneumotorace bilaterale contemporaneo fu perciò necessaria per tentare di arrestare il progresso del male e i risultati ottenuti furono incoraggianti. Entrambi gli ammalati dopo due mesi di cura erano notevolmente migliorati: aumento del peso, scomparsa della febbre serotina e delle sudorazioni, diminuzione dapprima e in seguito arresto completo dell'espettorazione, scomparsa totale dei bacilli di Koch nello sputo, aumento dell'emopoiesi e dell'appetito. Tali condizioni permangono e per di più ancora migliorate dopo cinque mesi dall'inizio della collassoterapia bilaterale.

Questi risultati soddisfacenti avuti, ci invitano a prendere in considerazione alcune questioni che al pneumotorace bilaterale sono connesse.

Anzitutto, potremo ricorrere a questa doppia collassoterapia in tutti i casi nei quali vengono a riscontrarsi lesioni bilaterali? In quali casi essa è consigliabile?

La tubercolosi polmonare non colpisce mai esclusivamente un polmone. Anche quando da un lato obbiettivamente coi mezzi clinici e radioscopici a nostra disposizione noi non riusciamo a percepire o a vedere alcun-

chè di anomalo, l'anatomia patologica ci insegna che ghiandole ingrossate, esistono già, talvolta anche con caseificazione iniziale, e che spesso piccoli focolai miliariformi si riscontrano nel parenchima e piccole lesioni nei linfatici peribronchiali.

Inoltre secondo le ultime vedute, quando l'esame clinico è ancora completamente negativo e così l'esame radioscopico, l'infezione sarebbe ancora localizzata al tessuto interstiziale (Besançon-Braun) alla trama; questa tramite può guarire od aggravarsi e costituire la forma fibrosa della tubercolosi polmonare, o il primo stadio della tisi. Le ultime ricerche della scuola di Calmette che misero in evidenza la presenza di un virus tubercolare filtrabile in forme tubercolari senza bacilli di Koch, quando ancora nessun sintomo clinico o radioscopico permetteva di stabilire una diagnosi di localizzazione, consentono ancora maggiormente di insistere nel concetto della bilateralità dell'infezione, quando solo da un lato clinicamente la diagnosi è possibile.

Perciò più che di una vera tubercolosi polmonare unilaterale, dobbiamo, accettando il concetto di Dumarest, parlare di una tubercolosi polmonare in stato evolutivo da un lato — denominazione che clinicamente soddisfa appieno a quanto il decorso ulteriore del male spesso ci dimostra. Talvolta quando l'ammalato ricorre all'opera del medico dal lato ritenuto sano, saltuariamente si sentono piccoli gruppetti di rantoli che cerziorano la bilateralità ormai stabilita del processo. In questi casi, si è visto da molti, e potemmo pure noi constatare in vari malati, la collassoterapia dal lato maggiormente malato ha provocato un miglioramento dapprima, poi la guarigione clinica anche dall'altro lato, forse pel miglioramento delle condizioni generali dovute da un lato alla messa in riposo del polmone più gravemente malato, dall'altro ad un processo di immunizzazione attiva che si compirebbe per il passaggio in circolo delle tossine ritenute fino allora nelle cavità compresse. Ma in certi casi, dopo vario tempo, la lesione dal lato sano progredisce; sembra quasi che il pneumotorace da un lato abbia fornito nuova esca al dilagare della flogosi anche dall'altra parte. È in questi casi che sarà necessario allora ricorrere al pneumotorace bilaterale consecutivo. Il concetto quindi che deve guidare nel giudicare circa la opportunità di iniziare un pneumotorace bilaterale, deve essere la tendenza alla evoluzione e alla progressività delle lesioni iniziali. È perciò necessario prima di iniziarlo sorvegliare attentamente per qualche tempo l'ammalato, seguendolo anche radiologicamente, così da rilevare tutti i dati clinici che di questa tendenza alla diffusione costituiscono i sintomi. Si presentano talvolta malati con forme gravi, bilaterali avanzate. In tali casi si può ricorrere alle piccole insufflazioni bilaterali (Pneumo de détente di Gwerder-Pedoja) che per lo meno diminuendo il volume e comprimendo elettivamente le zone erose diminuiranno le putrefazioni nell'interno delle caverne, con sollievo dell'ammalato; tale terapia di collasso, estesa sopratutto da Morelli, richiede una estrema cautela per le possibili complicanze e su di essa non ci soffermiamo non entrando nell'argomento in discorso.

Il pneumotorace bilaterale terapeutico si dovrà perciò secondo noi eseguire sia successivamente, sia contemporaneamente a seconda dei casi, in

presenza di lesioni bilaterali in stadio di evoluzione con netta tendenza alla progressività.

Uno degli argomenti più controversi è quello della pressione a cui si deve giungere per ottenere risultati soddisfacenti.

Abbiamo riferito all'inizio del presente lavoro che, secondo le prime esperienze di Ascoli, confermate in seguito da molti osservatori, non è necessaria la compressione completa del polmone, ma che una semplice diminuzione della sua espansione inspiratoria è sufficiente per determinare lo stabilirsi di condizioni tali da favorire i processi cicatrizali. Ora, basandosi su tali osservazioni, e sopratutto sul fatto che con la immissione di gas nel cavo pleurico, a mano a mano che l'espansione polmonare diminuisce, le zone malate hanno maggiore tendenza delle circostanti sane, a retrarsi, fatto questo ammesso sopratutto dagli autori nord-americani e francesi (Tobè, Terrasse, Kindberg), da altri ancora discusso (pneumotorace elettivo), si può arguire che non è necessario giungere ad una pressione positiva perchè i risultati buoni si possano ottenere. Inoltre una pressione notevolmente alta, oltre che disturbare il ricambio gassoso, potrebbe far sorgere notevoli inconvenienti a carico del cuore destro.

Tutti gli autori che hanno praticato il pneumotorace bilaterale specie se contemporaneo (Forlanini E., Corinaldesi, Bezançon, ecc.) si sono preoccupati di non giungere mai a pressioni positive per i possibili inconvenienti sopra riferiti. Altri autori poi appunto per tali possibili incidenti sono decisamente contrari alla collassoterapia bilaterale (Vaucher, Kauffmann).

Ora secondo quanto potemmo osservare nei due nostri malati, ci sembra di poter asserire, che pure tenendo conto di ogni possibile complicanza, non si deve paventare troppo una pressione endopleurica non negativa anche bilaterale.

Nel primo caso, non ci spingemmo molto avanti nella pressione, e rimanemmo quasi sempre, specie quando l'a. veniva ambulatoriamente a compiere i propri rifornimenti, sullo zero, da entrambo i dati. Ma nel secondo caso, più difficile praticamente ad eseguire per qualche aderenza preesistente, potemmo notare in un lato, anche quando la pressione era già lievemente positiva (+ 1) una riaccensione del processo flogistico che ci obbligò ad aumentare la compressione (fino a + 7) per ottenere di nuovo la scomparsa della febbricola e dell'espettorazione che si erano nuovamente ridestati. Malgrado tale pressione positiva da un lato (dall'altro si aveva + 2) l'ammalata attualmente può alzarsi, senza che si noti un acceleramento del numero del polso e del respiro, senza la minima comparsa di cianosi.

Esiste certamente una adattabilità del malato alla diminuzione della aereazione polmonare bilaterale. Nella pratica giornaliera la cosa è d'altronde frequente. Ammalati con versamenti pleurici bilaterali talora imponenti hanno una sintomatologia veramente scarsa, individui con polmoniti estese bilaterali presentano più che sintomi soggettivi polmonari i segni dell'insufficienza cardiaca. Non è quindi la diminuzione vistosa della superficie respirante quella che può provocare disturbi nella collassoterapia bilaterale.

Sembra invece che solo nei primi giorni dell'attuazione della collassoterapia gli ammalati risentano della cura iniziata. Nei primi dieci giorni, in entrambi gli ammalati si verificarono piccole crisi di insufficienza cardiaca. Con qualche cardiocinetico esse scomparvero, e distanziando maggiormente in seguito i giorni tra i vari rifornimenti non avemmo più ad avvertire inconvenienti di sorta.

Pensiamo perciò come nei vari casi non possa guidarci per la valutazione della pressione necessaria ed utile, il semplice criterio che il rilassamento del polmone possa di per sè portare miglioramento alle condizioni locali, con consecutiva formazione del pneumotorace di elezione ma che solo il criterio clinico ottenuto dalla somma dei dati ricavati dall'osservazione del malato ci possa dare l'avvertimento della varia pressione necessaria, e che in certi casi si debba e si possa spingerci a pressioni positive bilaterali. Per ovviare agli inconvenienti dell'alterato circolo polmonare pensiamo basti l'ascesa graduale e lenta della pressione così da abituare gli organi interessati, alle nuove condizioni. D'altra parte è ovvio che la pressione non può essere identica da ambo i lati. Nei nostri casi la pressione maggiore la esercitammo dal lato ove le lesioni erano maggiori e più estese. Anche a questo quesito il contributo dei fatti clinici osservati, darà la risposta più esauriente.

La quantità di gas che introducemmo per volta oscillò sempre tra i 260 e i 300 cmc. Una maggiore quantità ci diede lievi disturbi transitori. Le applicazioni è consigliabile siano eseguite alternativamente da un lato e dall'altro nel caso della collassoterapia contemporanea, con intervalli di giorni crescenti.

È ovvio aggiungere che durante la collassoterapia l'ammalato è sottoposto alle cure mediche dietetiche idonee nel singolo caso.

Le vedute che qui sopra abbiamo riferito circa l'attuabilità e l'utilità del pneumotorace bilaterale terapeutico contemporaneo meritano ancora conferma da una più larga pratica e dall'osservazione lunga dei malati curati. Ma fin da ora possiamo dire che tale mezzo terapeutico non rappresenta più una possibilità da adottare in casi assolutamente disperati e prossimi all'exitus (Forlanini E.) come ancora pensavasi fino a pochi anni or sono, ma un mezzo che offre ottime probabilità di riuscita quando esso venga impiegato su individui ancora robusti, capaci di resistere alle ripercussioni generali dell'intervento, e in grado ancora di lottare efficacemente contro la malattia.

BIBLIOGRAFIA.

1. Bezançon-A. Jacquelin. Soc. de la Tubercolose, 1924, maggio.
2. Id. Id. Presse Méd., 1924, 75, 753.
3. Burnand. Revue méd. de la Suisse Romande, 20-12-1917.
4. Lindblom. Beiträge z. Klin. der Tuberk., LII, 1.
5. Piguet et Giraud. Presse Méd., 1924, 333.
6. Kindberg. Ibid., 1924, 22.

7. PARISOT-HERMAN. C. R. Ac. de Méd., 29-5-1923.
8. HERMAN. Revue méd de l'Est, 1922, 1-4.
9. ASCOLI. Deut. Med. Woch., 1912.
10. BEZANÇON. Revue de la Tubercolose, 1924.
11. DUMAREST-BRETTE. *La pratique du pneumotoraxe thérapeutique*. Masson, Paris, 1923, 119.
12. SAUGMAN. Paris médical, 1921, 16 luglio, 63.
13. SCHULTZ. Beitr. z. Klin. der Tüberk., 1926, 627.
14. MAENDL. Wiener Klin. Woch., 1926.
15. ZANSON. Zeitsch. für Tüberk., 1926, p. 177.
16. DENECHAN-AMSLER. Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris, 1925, 1629, 1634.
17. NISIO. Acc. Pugliese di Scienze, 1928.
18. WIETERSHEIM. Deut. Med. Woch., 1927, 11, p. 470.
19. CORDIER et HAGÉZE. Soc. nat. de méd. de Lyon, 29-6-1927.
20. RIST-COLAND. Soc. méd. des Hôpiteaux, 3-1-1927.
21. SAMSON. Zeitschr. f. Tuberk., 1927, 47, 4.
22. TOBÉ-TERRASSE. Presse Médicale, 33, 1926.
23. RIST-COULAUD-CHABAUD. Bull. et mém. de la Soc. med. des hôp. de Paris, 1925, 1583, 1587.
24. CORDIER. Soc. méd. des Hôp. de Lyon, 31-1-1928.
25. HARMS. Beitr. z. Klin. der Tuberk., 1928, 55.
26. CORINALDESI. Minerva medica, 1927, 26, 1019.
27. FORLANINI E. Riforma Medica, 1925.
28. CARPI. Soc. Lombarda di scienze med. e biol., marzo 1924.
29. GIANI. Policlinico, Sez. pratica, 1926, 3.
30. RUSSI. Riforma medica, 1927, 1-6.
31. SECHI. Giornale di clinica medica, 1925, 31 ottobre.
32. ASCOLI M. Riforma medica, 1912.
34. FORLANINI C. Rivista pol. del pneumot. terapeut., 1911-12
35. FAGIUOLI. Zeitschr. f. Tuberk., 1911, 6.
36. GWERDER PEDOJA. Tubercolosi, 1921, 12.
37. BERNARDI. Policlinico, Sez. pratica, 1925, 24.
38. CELESTIN. Thèse de Paris, 1926.
39. PETSCHACHER. Wiener Klin. Woch., 28 luglio 1927.
40. MORELLI. Rivista clinico-scientifica, I. B. I., 1927.
41. BEZANÇON e BRAUN. Presse Méd., 1927, p. 1601.
42. MAENDL. Gesell. für inn. Med. Wien., 19-6-1927.
43. BÖHNE. Med. Gesell. Bochum, 19 ott. 1927.

IV.

ISTITUTO DI FISIOLOGIA UMANA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. SILVESTRO BAGLIONI

La resistenza respiratoria nei soggetti normali.

Un nuovo metodo d'indagine.

Dott. VINCENZO MONALDI, assistente volontario.

Rosenthal, allo scopo di esaminare la resistenza dell'apparato respiratorio alla fatica, faceva prendere la capacità vitale cinque volte di seguito a qualche secondo d'intervallo: un soggetto normale conservava sempre le stesse cifre spirometriche,

Achard e Binet esaminano la capacità vitale ogni tre minuti: un soggetto normale continua ad avere sempre gli stessi valori o li aumenta.

Gli autori americani che si sono occupati dell'argomento, particolarmente Peabody e Sturgis, esaminano la CV ogni 15 secondi per dieci minuti.

Su consiglio di Baglioni, ho introdotto nell'esame della resistenza respiratoria un altro metodo, quello della dispnea volontaria.

E' evidente che il controllo della CV, secondo i metodi ricordati, risulta inadeguato allo scopo che si prefigge. Per esso il soggetto compie atti respiratori della massima intensità, lasciando necessariamente tra questi un intervallo di tempo non indifferente e capace mediante atti respiratori intermedi, non solo di porre in riposo i muscoli sussidiari della respirazione, ma di ristabilire volta a volta l'equilibrio tra respiro e circolo per la parte interdipendente; equilibrio che non può trascurarsi in tale esame costituendo il fondamento essenziale per la buona funzione dell'apparato respiratorio. Sarebbe infatti un esame molto parziale quello che si limitasse a considerare la potenza dei muscoli trascurando le condizioni più atte al loro funzionamento.

Dopo indagini con i diversi tipi di dispnea volontaria ho ritenuto più rispondente allo scopo una dispnea della massima intensità consentita da una frequenza di quaranta atti respiratori al minuto. Con tale prova l'apparato respiratorio si sottopone a uno sforzo intenso eguale e continuo, tale da mettere in azione in ambedue le fasi tutti i muscoli della respirazione e creando, nel contempo, condizioni nuove nell'equilibrio cardio-respiratorio.

Considerata così, la resistenza respiratoria non è più una prova puramente meccanica di scarsa importanza pratica, ma una prova funzionale

forse destinata a portare luce sulle particolari attitudini e sulle possibilità di riserva dei singoli organismi.

Con tali criteri ho portato l'esame su 25 soggetti normali, di cui 18 uomini e 7 donne, tutti compresi tra i 20 e i 40 anni.

Ho eseguito dapprima la resistenza respiratoria con il metodo delle prove spirometriche, prendendo la CV mediante uno spirometro tipo Hutchinson per 30 volte in dieci minuti.

Quindi sono passato ad esaminare gli stessi individui con il metodo della dispnea. Il soggetto libero da ogni impaccio in posizione eretta veniva invitato a respirare possibilmente a bocca chiusa con la massima intensità possibile, alla frequenza di 40 atti al minuto, seguendo le batture di un metronomo all'uopo regolato. Il tempo di durata era registrato mediante un cronometro.

Tale prova è stata completata dallo studio dell'intensità respiratoria con la tecnica in appresso indicata.

Finalmente, in un terzo tempo, la prova di resistenza con il metodo della dispnea è stata esaminata graficamente. Al soggetto a torace nudo venivano applicati due pneumografi di Gutzmann, uno alla mammillare orizzontale e uno a livello dell'ombelico. I due pneumografi erano messi in comunicazione con un apparecchio scrivente. Il chimografo era stato scelto di tali dimensioni da consentire un doppio giro, ciascuno di almeno 12 minuti. Un cronografo di Jacquet segnava il tempo in secondi: un metronomo era stato regolato in modo da oscillare a 40 batture al minuto.

Il soggetto dopo breve periodo di eupnea veniva invitato a respirare seguendo le batture del metronomo, possibilmente a bocca chiusa, con la massima intensità possibile, e spingendo la prova fino ad avvertire sensibili disturbi. Nel secondo giro del chimografo veniva raccolto il respiro, che seguiva la prova per circa cinque minuti.

Per ogni soggetto ho tenuto conto dell'apnea; della CV e dei principali dati somatici.

Resistenza respiratoria con il metodo delle prove spirometriche.

Nei 25 soggetti sottoposti a questo esame ha rilevato quattro comportamenti principali:

3700
3600
3500
3400
3300

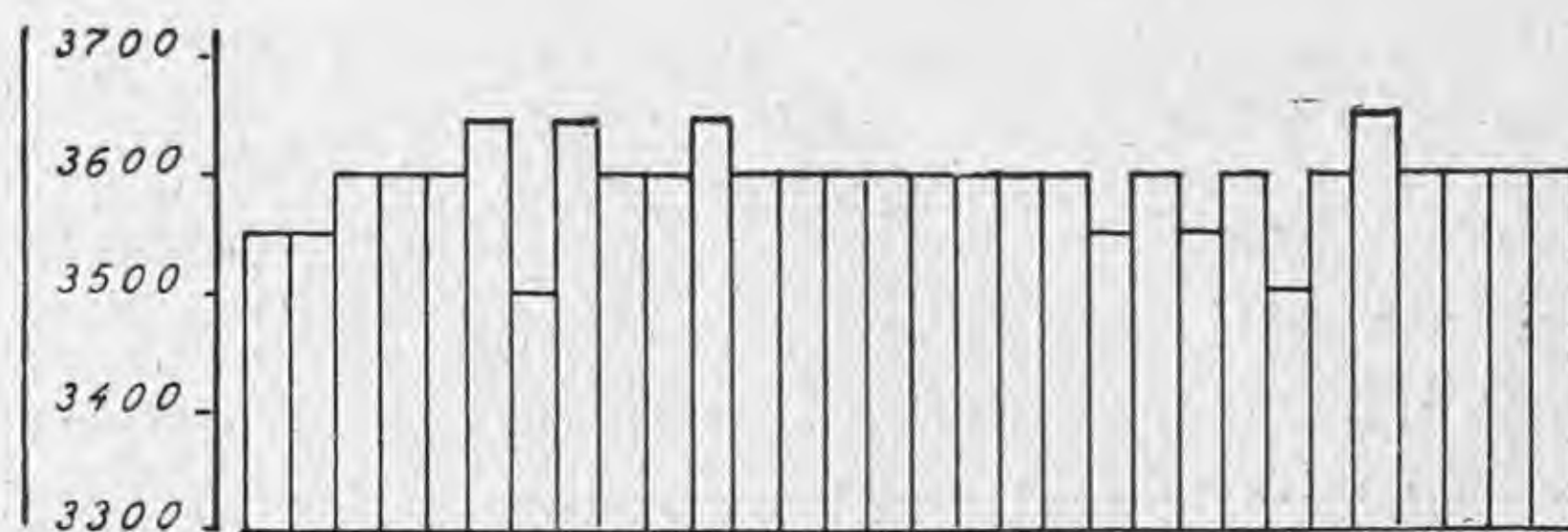



Fig. 1. — Tipo del 1° gruppo.

1) Soggetti che mantengono la CV iniziale per tutta la durata della prova senza oscillazioni superiori ai 50-150 cmc.

Prevalgono in questo gruppo soggetti con CV medie o un po' inferiori alla media; la durata apnoica in genere è buona.

2) Soggetti che durante la prova aumentano la CV iniziale per lo più con oscillazioni notevoli:

Come si può osservare dalla figura, l'andamento della prova presenta notevoli irregolarità; gli aumenti massimi riscontrati hanno raggiunto i 500 cmc.

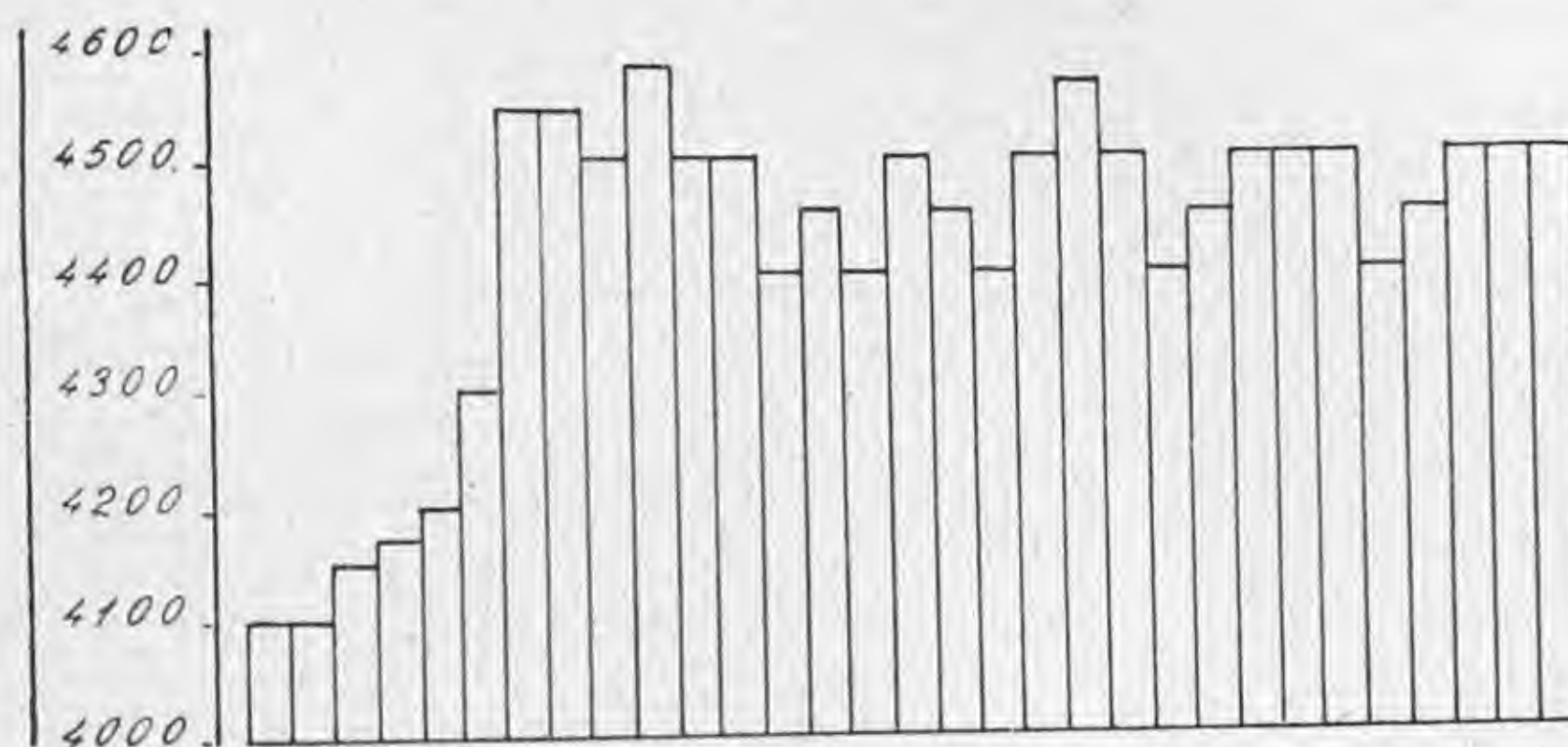



Fig. 2. — Tipo del 2° gruppo.

Prevalgono in questo gruppo soggetti robusti con CV elevate e quasi sempre superiori alla media, per solito allenati a esercizi fisici.

3) Soggetti in cui la CV iniziale si riduce progressivamente:

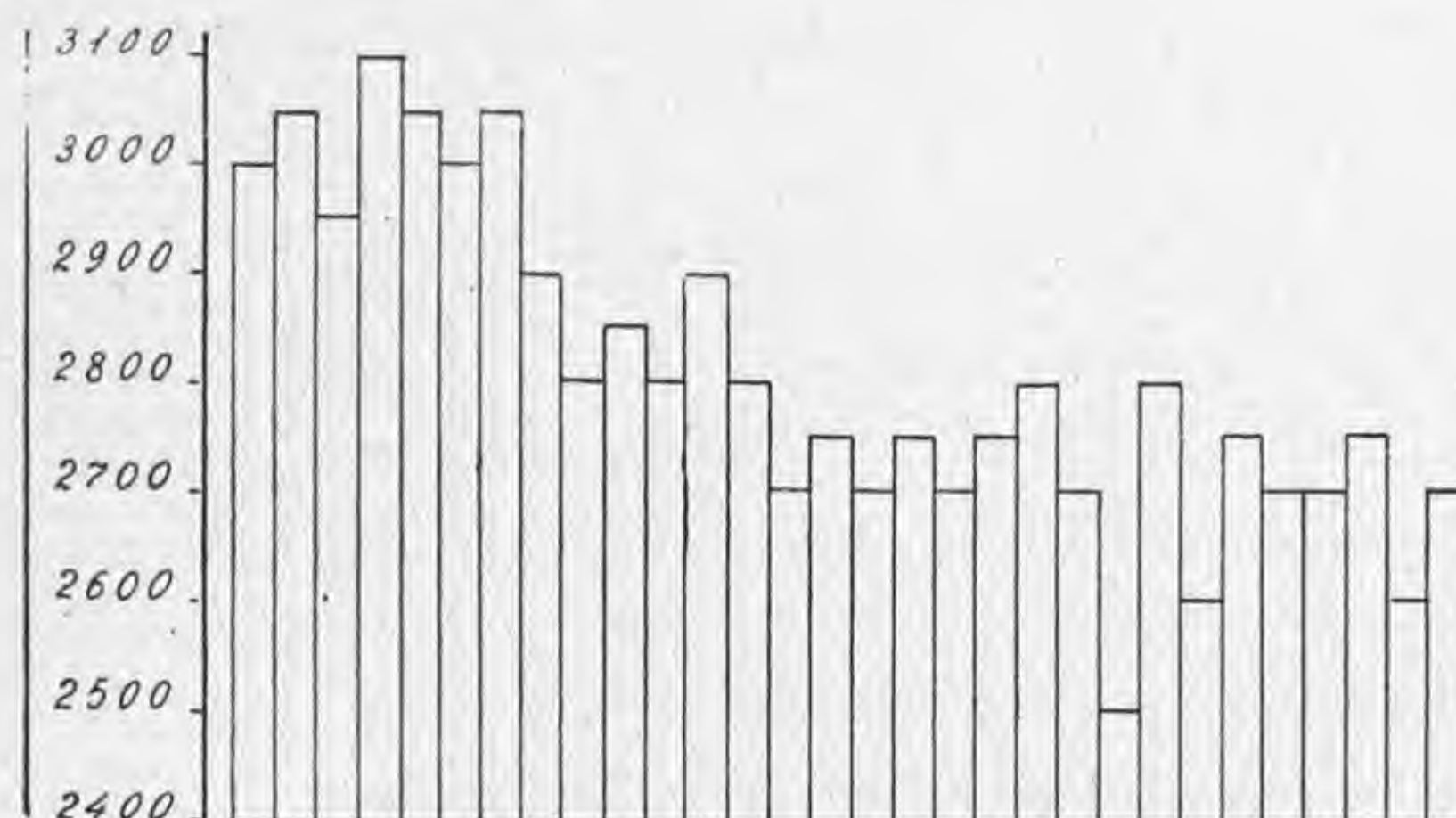



Fig. 3. — Tipo del 3° gruppo.

Nei nostri casi abbiamo trovato tre soli soggetti aventi tale comportamento: tutti e tre avevano CV scarse, uno aveva periodo apnoico ridotto, mentre gli altri lo avevano superiore alla media.

4) In alcuni soggetti la CV iniziale è mantenuta nella maggior parte dei controlli; e talora anche aumentata, ma si notano oscillazioni molto rilevanti con differenze di 300-400 cmc.

Tale gruppo, a seconda dei casi, può ritenersi una variazione del 2° o del 3°; abbiamo trovato in questi soggetti robusti, con CV molto elevate, con

periodi apnoici buoni, non allenati ad esercizi fisici o che facevano per la prima volta esercizi di ginnastica respiratoria, come pure individui astenici, con

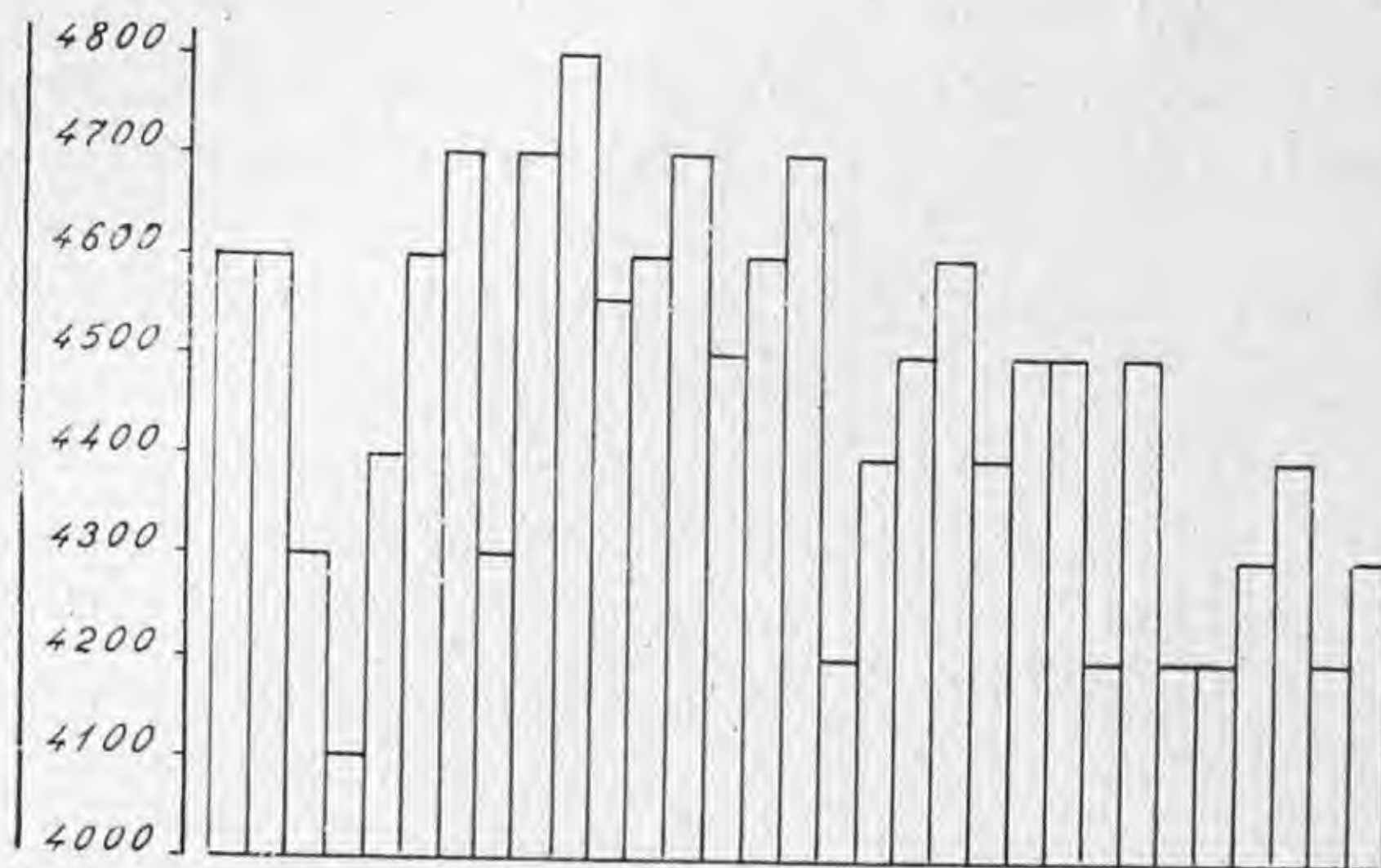



FIG. 4. — Tipo del 4° gruppo.

qualche pregressa malattia dell'apparato respiratorio e aventi CV medie o un po' inferiori alla media.

*
* *

L'anno scorso, nel Sanatorio Umberto I, per gentile concessione del Primario prof. G. Laurenti, potei condurre eguale esame su 50 soggetti affetti da tubercolosi polmonare, portatori di pneumotorace monolaterale in periodo di collasso.

Come risultato ottenni i quattro comportamenti descritti: nel 1° trovai 12 individui, nel 2° 15, nel 3° 9, e nel 4° 14.

Quelli del primo e del secondo gruppo nella maggioranza erano individui robusti con CV medie o anche superiori alla media, con periodo apnoico buono e in ottime condizioni generali; tutti avevano ripreso le proprie occupazioni e proseguivano la cura ambulatoriamente.

Nel terzo e nel quarto gruppo prevalevano individui a tipo astenico in condizioni generali scadute, CV scarsa, facilmente dispnoici, alcuni con lesioni controlaterali.

*
* *

Dall'esame condotto su i soggetti normali e su i malati ci siamo formati il concetto che tale prova può rappresentare un completamento del controllo della CV, mettendone in luce l'effettivo valore. E' invece da ritenersi indice vago e alquanto incerto come elemento per saggiare la resistenza dell'apparato respiratorio alla fatica.

Può sempre costituire un ottimo esercizio di ginnastica respiratoria, atto a render migliore l'aereazione polmonare. ad aumentare notevolmente la capacità vitale.

Resistenza respiratoria con il metodo della dispnea.

Questo esame, eseguito con la tecnica precedentemente esposta, è stato diretto a stabilire una media di durata della resistenza respiratoria con il metodo della dispnea di intensità e frequenza.

Ho tenuto conto, per ciascun soggetto, oltre che della durata, della frequenza durante la prova, della CV e dell'apnea inspiratoria prese prima della prova e il comportamento della resistenza respiratoria con il metodo delle prove spirometriche.

UOMINI.

Num.	Nome	Frequenza	Durata	B. V.	Apnea insp.	Gruppo
1	V. M.	38	8′ 17″	3750	72″	1°
2	F. U.	39	2′ 7″	3000	93″	3°
3	F. R.	40	6′ 55″	4700	58″	2°
4	R. G.	36	7′ 15″	3500	56″	1°
5	M. G.	39	8′ 14″	4100	63″	2°
6	C. M.	42	2′ 56″	4300	61″	4°
7	A. R.	40	6′ 56″	4100	73″	2°
8	M. O.	39	8′ 27″	3900	68″	2°
9	V. S.	40	6′ 2″	4600	66″	2°
10	P. E.	39	6′ 27″	4525	74″	1°
11	L. F.	40	0′ 50″	2600	38″	3°
12	B. J.	41	4′ 16″	3400	51″	4°
13	S. G.	39	11′ 17″	4100	95″	1°
14	G. L.	40	10′ 5″	3100	90″	1°
15	C. P.	38	7′ 2″	3800	64″	2°
16	A. C.	37	6′ 42″	4200	70″	4°
17	V. A.	39	5′ 38″	3600	59″	2°
18	H. R.	40	6′ [illegible]9″	4200	74″	1°

DONNE.

Num.	Nome	Frequenza	Durata	B. V.	Apnea insp.	Gruppo
19	N. S.	40	4′ 32″	3300	61″	1°
20	P. G.	39	4′ 15″	3500	59″	1°
21	F. R.	38	3′ 56″	3200	49″	2°
22	R. E.	39	2′ 40″	3200	41″	3°
23	C. O.	40	4′ 48″	3800	62″	4°
24	G. N.	36	3′ 50″	3300	59″	2°
25	G. V.	38	4′ 43″	3700	62″	4°

La durata media di questa prova per gli uomini sarebbe di 6-8 minuti; per la donna apparirebbe molto più bassa — 4 minuti —, ma abbiamo ragione di credere che ciò non sia tutto dovuto alle diverse possibilità di resistenza, ma per gran parte al fatto che la donna si arresta più facilmente al sopraggiungere dei primi disturbi (vedi appresso).

Quattro individui tra gli uomini e uno tra le donne si scostano dalla media con una durata sensibilmente inferiore; il N. 2° ha una CV molto ridotta, specie se si considera in rapporto alla superficie corporea che è di mq. 1.82; il n. 6 è un tipo longilineo allenato a esercizi fisici; il n. 11, dopo 50 secondi, ha dichiarato essergli impossibile, perchè troppo faticosa tale prova; ha CV ridotta quasi alla metà, periodo apnoico breve; i nn. 12 e 22 hanno avuto pleurite con residuo di aderenze e con limitazione della funzione respiratoria.

Tutti gli altri sono in ottime condizioni fisiche e funzionali. I soggetti 13 e 14 hanno avuto durata superiore alle medie; essi sono due giovani laureandi di medicina che hanno spinto la prova fino ad avvertire disturbi gravi (vedi sotto).

Il termine della prova è in tutti contrassegnato, forse determinato da disturbi molto complessi e talvolta notevoli. L'individuo è preso da angoscia e senso di malessere generale; il capo diviene pesante, alcuni notano un cerchio che lo costringe tutt'intorno al livello della fronte: è quasi sempre presente un po' di confusione mentale spesso visiva; non sono infrequenti tremori generali, ronzii agli orecchi, formicolìo alle mani e alla faccia. Il viso, per solito, si fa un po' congesto. Finita la prova il soggetto preferisce abbandonarsi sulla sedia, prendersi il capo fra le mani, rimanere in silenzio per qualche minuto, dopo di che tutto passa rapidamente.

Il soggetto S. G. allo scopo di rendersi esatto conto degli effetti di una troppo prolungata dispnea ha voluto continuarla per tutto il tempo possibile. Ha durato così 11' 17''; egli dice che vinti i primi disturbi generali che si sono presentati tra il 5° ed il 6° minuto, ha potuto continuare senza grave difficoltà fino al 10° minuto; a questo punto ha incominciato ad accusare vertigini, ronzii, tremori, formicolìo alla faccia e più intenso alle mani, senso di angoscia invincibile; all'11° minuto le dita delle mani si sono irrigidite in una contrazione spastica; al termine (11' 17'') balbettava con difficoltà qualche monosillabo, si sentiva mancare, era in preda a profondo malessere generale, faceva cenni di essere aiutato e mostrava il desiderio di stendersi su un tavolo. Il battito cardiaco alla punta era appena apprezzabile, il polso alla radiale frequente e piccolo; la faccia e le mani dapprima congeste, dopo brevissimo riposo sono divenute madide di sudore fredde e pallide.

Tutti questi fenomeni dopo 10 minuti erano scomparsi, residuando però per circa un'ora un po' di stordimento.

Il S. G. ha apparati circolatorio e respiratorio in ottime condizioni fisiche e funzionali.

Volendo poi portare tale prova nel campo pratico, l'abbiamo più volte ripetuta nei diversi soggetti avvisandoli di arrestarsi ai primi disturbi generali (pesantezza di capo, malessere, un po' di confusione, qualche formicolìo). Tale

avviso era necessario solo per gli uomini, poichè la donna si arresta spontaneamente al sopraggiungere di tali fenomeni. Abbiamo così notato con molta costanza che nei soggetti robusti, tale periodo si inizia tra il 4° ed il 5° minuto, mentre i soggetti deboli o tarati apprezzano fastidi quasi fin dall'inizio.

Pertanto siamo portati a considerare in questo senso soggetto normale quegli che resiste facilmente alla prova per 5 minuti se uomo, per 4 se donna.

Ho voluto poi conoscere l'intensità respiratoria media durante la prova; all'uopo ponevo il soggetto avanti allo spirometro e mentre era intento ad eseguire la dispnea, con un cenno lo invitavo a espirare nell'apparecchio, ripetendo il controllo ogni 30-40 secondi.

Tale esame è delicatissimo, e per molti quasi impossibile in quanto per il solo fatto di dover espirare nello spirometro compiono uno sforzo maggiore dando risultati lontani dal vero; pertanto ho dovuto sempre ripetere più volte la prova e solo in pochi ho ottenuto risultati che possono ritenersi approssimativi.

In linea generale può dirsi che l'intensità è strettamente individuale e parrebbe legata per molta parte alla CV di ciascuno. Alcuni mantengono a un di presso la CV iniziale per tutto il periodo della prova; più frequentemente nei soggetti robusti e che hanno una durata media si osserva un andamento ascensionale fino al quarto-quinto minuto e quindi una diminuzione ora graduale ora a sbalzi.

Un andamento più irregolare e quasi sempre decrescente si nota per solito fin dal secondo minuto nei soggetti che hanno una durata inferiore alla media.

Come intensità media ho spesso notato cifre aggirantesi tra la metà e i 2/3 della CV presa prima della prova.

Particolare importanza per il buon andamento della prova ha la frequenza che deve esser compresa tra 36 e 40 atti al minuto. Abbiamo costantemente notato che con una frequenza inferiore si sposta sensibilmente il periodo di durata, mentre una frequenza maggiore va a scapito dell'intensità.

Alcuni soggetti anche robusti, dopo 5 o 6 minuti di dispnea non riescono più a seguire le battute del metronomo e riducono sensibilmente la frequenza; viceversa in due abbiamo osservato un aumento fino a 48 atti respiratori.

Esame grafico della resistenza respiratoria con il metodo della dispnea.

Con l'esame grafico mi sono proposto di studiare con maggior esattezza, oltre la durata della prova, l'intensità, la frequenza, i caratteri particolari degli atti respiratori, la durata delle fasi e il rapporto tra esse, il rapporto tra movimento toracico e movimento addominale.

Tale esame, come si è detto, è stato fatto mediante due pneumografi di Gutzmann, uno applicato alla mammillare orizzontale e uno al livello dell'ombelico. Come è noto i grafici che ne risultano sono positivi, cioè si ha una linea ascendente inspiratoria e una discendente espiratoria.

Osservando l'andamento generale delle due curve si nota che nel primo periodo della prova prevale il movimento toracico con curve ampie, regolari, ritmiche, mentre il movimento addominale è pochissimo sviluppato. Susseguentemente la curva toracica va riducendosi per cedere la prevalenza alla curva addominale, che poi la mantiene per tutta la durata. Solo in due soggetti ho avuto dimensioni quasi uguali nelle due curve dal principio alla fine: nella donna con una certa frequenza ho riscontrato prevalenza di sviluppo del tracciato addominale anche all'inizio della prova.

Nella signorina P., artista di canto, un comportamento completamente inverso a quello ordinario, cioè prevalenza della curva addominale nei primi due minuti, quindi riduzione di questa e netta prevalenza di quella toracica. In questa signorina la respirazione ordinaria e durante il canto era quasi esclusivamente toracica.

Per le prove istituite al riguardo nell'uomo ritengo la prevalenza toracica all'inizio come quasi costante: la mancanza è per lo più indice di scarsa intensità.

Quando si ha prevalenza di sviluppo di una curva sull'altra si osserva quasi costantemente un piccolo anticipo nella curva prevalente: quando invece i due tracciati sono egualmente intensi si riscontra il più delle volte sincronismo quasi perfetto.

È un fatto molto frequente il compiersi di una o ambedue le fasi in due tempi, specie nella curva addominale quando ha acquistato prevalenza di sviluppo. Più spesso è la espirazione, che subito dopo l'inizio o verso la metà, più raramente al termine, presenta un'interruzione a mo' di scalino: qualche volta si riscontra contemporaneamente in ambedue le fasi e talora due in una fase. L'angolo che si forma per l'interruzione può essere fortemente acuto per un breve e rapido risollevamento della linea. L'interruzione si ha con i caratteri più accentuati negli atti respiratori superficiali; non si osserva mai negli atti respiratori profondi.

Qualche volta il tracciato toracico, specie verso la fine, presenta un andamento oscillatorio con alti e bassi ad ampie curve.

La forma degli atti respiratori toracici è per lo più regolare; invece il tracciato addominale, specialmente quando è più superficiale, può presentarsi deforme, irregolare, a sbalzi, con andamento contorto. Spesso l'iniziarsi delle forti irregolarità coincide con il maggior sforzo e talora dal comportamento della curva si può dedurre il grado di stanchezza.

Il carattere di maggiore interesse che si rileva quasi costantemente nei tracciati addominali è il periodismo. Ogni gruppo in genere è costituito da 12-16 atti respiratori, con un crescendo e un decrescendo graduale: molto superficiali e irregolari gli atti respiratori iniziali e finali, molto profondi e regolari gli atti respiratori centrali.

Qualche volta mancano i crescendi iniziali; i gruppi appaiono più regolari, ma meno accentuati.

L'apparire della respirazione periodica coincide quasi sempre con il prevalere della curva addominale e si osserva quasi esclusivamente in questa.

Nei due casi in cui ho avuto tracciati egualmente intensi, dopo due minuti di dispnea in ambedue le curve si è iniziato un periodismo appena manifesto senza crescendi iniziali. Nella sig.na P. il periodismo ben manifesto si è avuto solo nella curva toracica e si è iniziato con il prevalere di questa sulla curva addominale.

Come rapporto delle dimensioni delle due fasi si nota:

si ha quasi sempre eguaglianza nella curva toracica; saltuariamente è dato osservare che ad inspirazioni più profonde seguono espirazioni meno intense e viceversa.

Nella curva addominale invece le differenze appaiono molto spesso notevoli: sin dal principio possono osservarsi espirazioni più brevi dell'inspirazioni e non è raro riscontrare periodi con irregolarità rilevanti, che in genere raggiungono il massimo verso la metà della prova nel tratto che precede l'iniziarsi del periodismo di cui sopra.

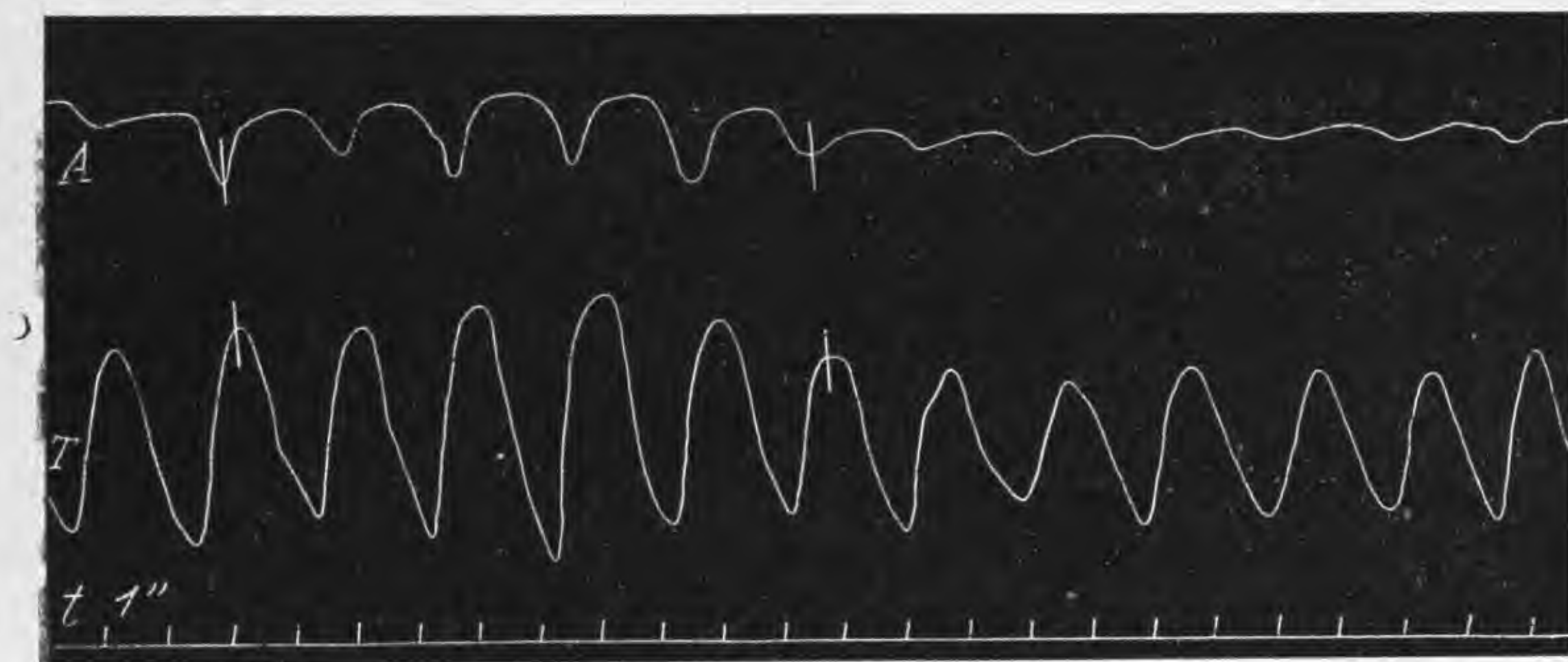



FIG. 5. — Inizio della prova.
A, respire addominale; *T*, respiro toracico; *t*, tempo in secondi.

In ogni gruppo si rileva quasi sempre che, mentre si ha una certa eguaglianza negli atti respiratori più profondi, nella fase ascendente prevale l'espirazione e nella fase discendente l'inspirazione. Tale diversa prevalenza ora è ad andamento uniforme, ora incostante e saltuaria.

In tre soggetti si è avuto tracciato addominale negativo, cioè l'inspirazione era segnata da una linea discendente e l'espirazione da un'ascendente. In uno è rimasto tale per tutta la durata della prova, negli altri due è rimasto negativo solo nel primo periodo, divenendo positivo appena si è iniziata la prevalenza del tracciato addominale su quello toracico.

Subito dopo la prova il respiro presenta forti irregolarità con notevoli differenze individuali; però dopo i primi atti respiratori si delinea in tutti un andamento particolare con note fondamentali simili.

La respirazione addominale mantiene la prevalenza che aveva già nell'ultimo periodo della prova, e ciò anche nei soggetti con tipo respiratorio prevalentemente costale (cantanti, donne).

Il fatto più caratteristico è dato da periodi di apnea che s'intercalano tra gli atti respiratori: spesso dopo due o tre atti respiratori succedutisi con frequenza normale, si hanno pause che hanno raggiunto anche i 14 secondi; altre volte a ogni atto respiratorio seguono piccole pause di 4-6 secondi.

Nelle dimensioni delle curve è facile riscontrare un particolare periodi-

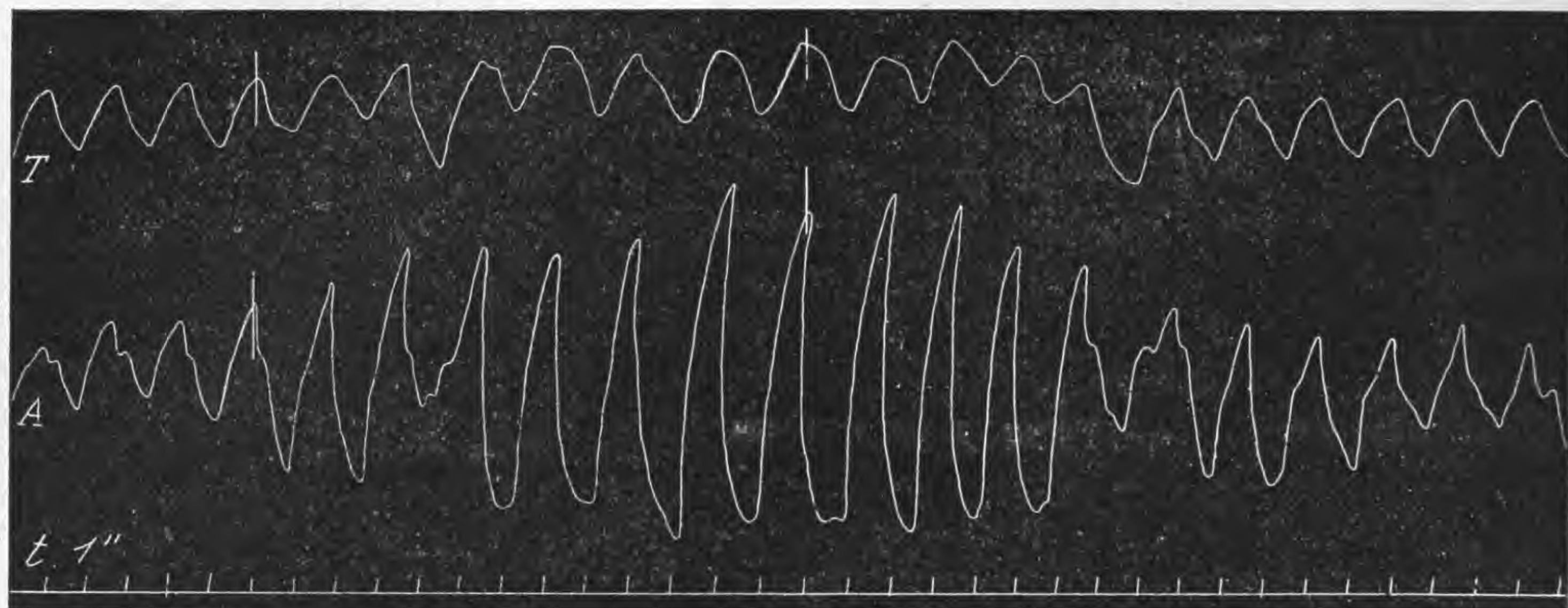



Fig. 6. — Respiro toracico.
T, respiro toracico; *A*, respiro addominale; *t 1″*, tempo in secondi.

smo caratterizzato da un atto respiratorio più intenso a cui seguono 2-3 atti respiratori gradualmente più piccoli. In genere è con la fine di tali periodi che coincidono le pause apnoiche più lunghe.

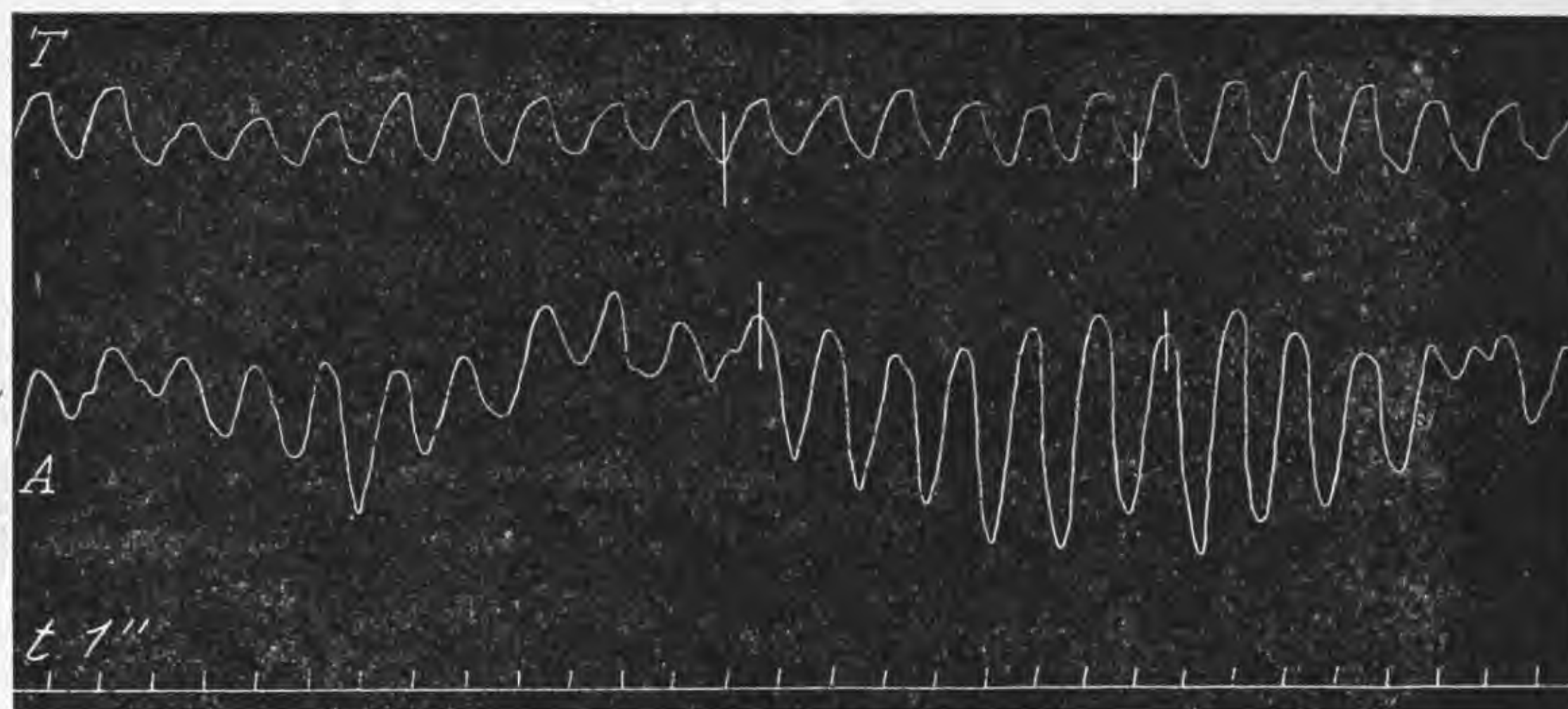



Fig 7.
T, respiro toracico; *A*, respiro addominale; *t 1″*, tempo in secondi.

In qualche soggetto abbiamo visto mancare periodismo e pause apnoiche: gli atti respiratori si susseguivano con eguali dimensioni, ma l'inspirazione era breve e rapida, la espirazione più lenta e più graduale, particolarmente prolungata la pausa. Nella curva addominale l'espirazione si compiva in due tempi.

La fig. n. 5 rappresenta un inizio della prova. La curva toracica è di notevoli dimensioni con accenni ad andamento periodico. La curva addominale oltre ad avere dimensioni ridottissime è invertita, cioè l'inspirazione è segnata da una linea discendente e l'espirazione da una ascendente. In questo soggetto dopo 2' 19'' il tracciato addominale diviene positivo e acquista nettissima prevalenza di sviluppo che mantiene fino alla fine (8' 14'').

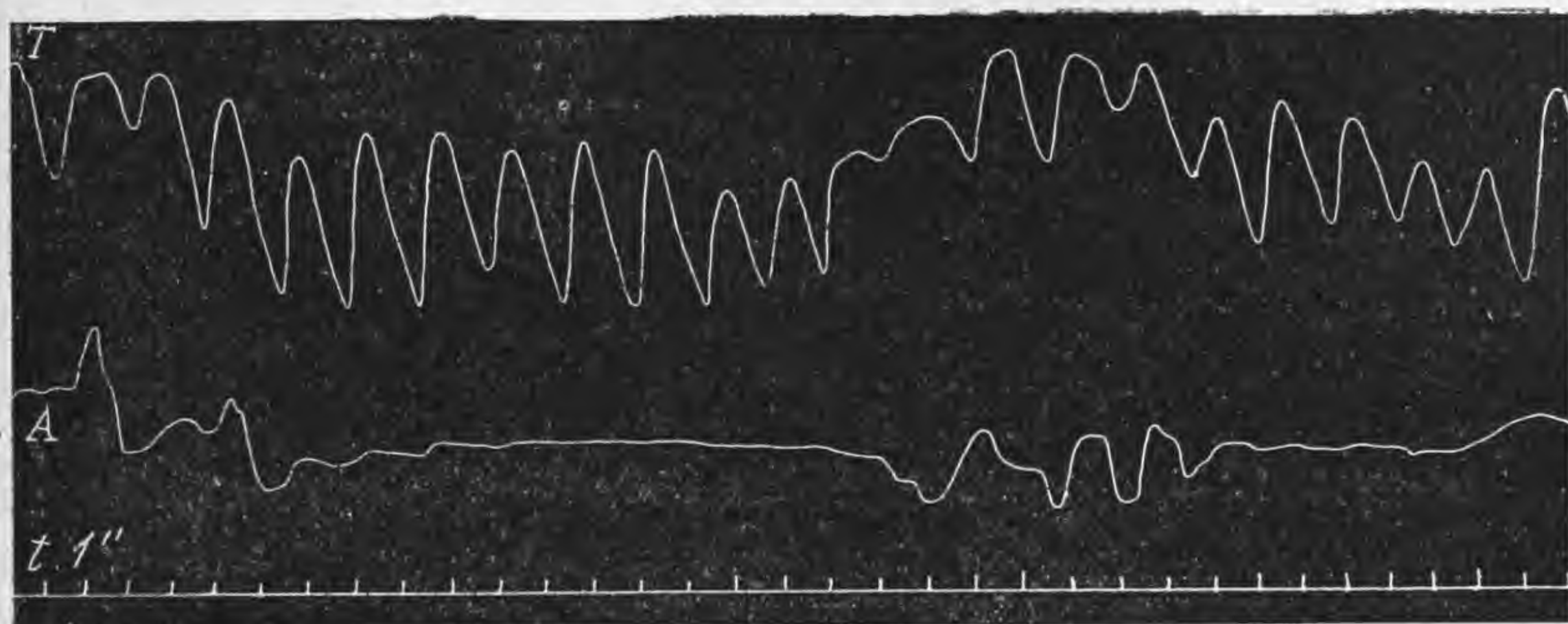



FIG. 8. — Respiro periodico toracico.

La fig. n. 6 è un esempio di periodismo addominale con crescendo e decrescendo: il tracciato è preso tra il 10' e l'11'. Negli atti respiratori più superficiali l'espirazione si compie in due tempi. Il tracciato toracico di dimensioni assai ridotte presenta un andamento oscillatorio a grandi curve.

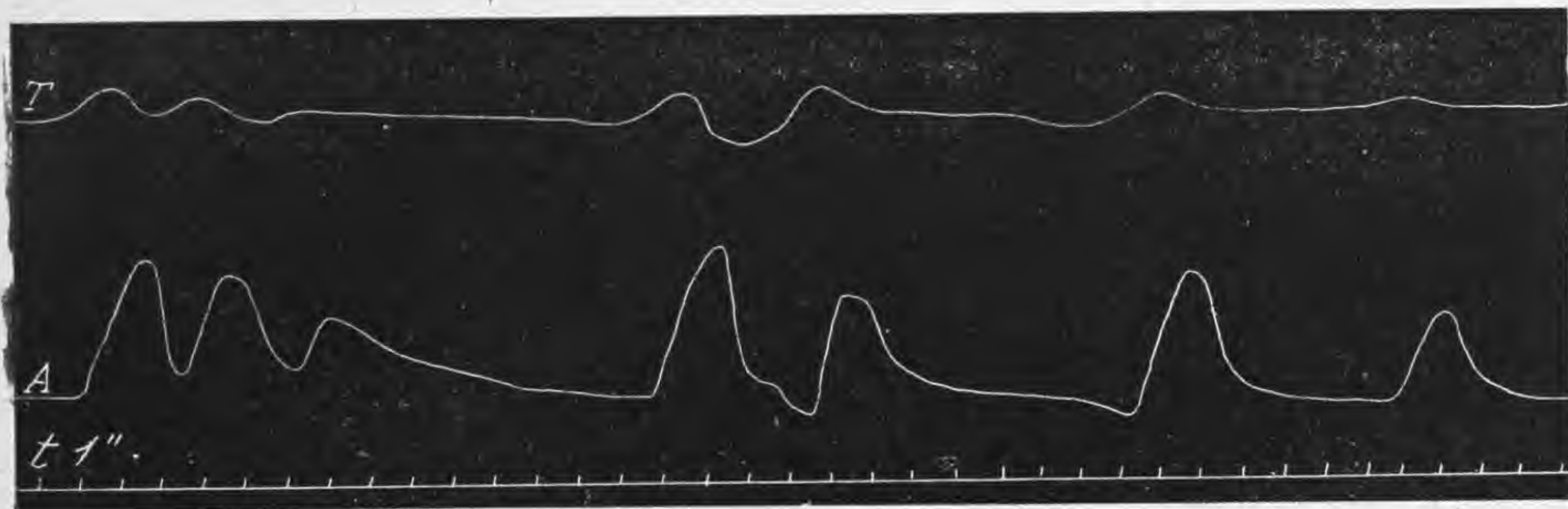



FIG. 9.
R, respiro dopo la prova; *T*, torace; *A*, addome.

La fig. n. 7 è un altro esempio di periodismo addominale preso tra il 7' e l'8': il tracciato addominale è invertito.

La fig. n. 8 è un esempio di respiro periodico toracico preso tra il 4' e il 5'. In questo soggetto (sig.na P. L.) nei primi due minuti si è avuta prevalenza addominale a cui è succeduta prevalenza toracica con periodismo fino alla fine.

La fig. 9 è un esempio di respiro dopo la prova: la curva addominale mantiene la prevalenza; ad atti respiratori isolati od a piccoli gruppi seguono pause di breve durata.

CONSIDERAZIONI.

La dispnea di intensità e frequenza opportunamente regolata può costituire un metodo adatto ad esaminare la resistenza dell'apparato respiratorio alla fatica.

I disturbi che insorgono alla fine della prova e particolarmente quelli riscontrati sul S. G. confermano la partecipazione dell'apparato circolatorio, per modo che da tale esame scaturisce un'idea d'insieme sulle possibilità individuali respiratorie, e non solo dal lato meccanico, ma anche dal lato funzionale.

Per formulare poi un giudizio abbastanza preciso, non occorre spingere la prova fino ad avvertire disturbi notevoli: un soggetto normale resiste benissimo se uomo fino a cinque minuti, fino a quattro se donna: un soggetto debole o tarato avverte fastidi fin dall'inizio e dopo due o tre minuti la prova gli riesce sempre pesante e difficoltosa.

L'esame grafico è il mezzo migliore per rendersi conto del buon andamento della prova.

La frequenza viene regolata dal metronomo; però molti soggetti dopo un certo periodo non riescono più a seguirne le battute e la riducono notevolmente e ciò deve esser tenuto in conto nell'apprezzamento della durata.

Dalle dimensioni dei tracciati per molteplici ragioni non è possibile farsi un concetto esatto del valore assoluto dell'intensità respiratoria; se ne può però trarre un giudizio sull'andamento di essa, se eguale, a sbalzi, crescente, ridotta, ecc. In genere nei nostri esami concorda con i risultati ottenuti mediante l'indagine condotta a questo proposito con il controllo delle prove spirometriche. Fondamentalmente si ha un aumento tra il secondo e il terzo minuto (inizio della prevalenza della curva addominale); si continua alquanto irregolare o con modico graduale aumento fin al 5°, 6° minuto per poi diminuire qualche volta gradualmente, più spesso a sbalzi (riduzione della curva toracica).

In pochi soggetti il tipo respiratorio risulta misto come ordinariamente avviene nella dispnea di intensità; in genere vi è prevalenza di uno; quasi sempre vi è alternanza. S'inizia quasi sempre la prova con un tipo prevalentemente toracico, raramente misto: tra il 2° o il 3° minuto la curva toracica si riduce e succede il tipo addominale.

Il tono è quasi sempre mantenuto; solo verso la fine della prova si osserva con una certa frequenza un andamento leggermente oscillatorio delle curve e particolarmente di quella toracica. Infine il tracciato addominale mette in evidenza il compiersi delle fasi in due tempi e la respirazione periodica.

*
* *

I rilievi fatti nell'esame grafico mettono in luce alcuni comportamenti particolari del diaframma nei diversi periodi della prova.

All'inizio il torace dilatandosi rapidamente e con gran forza dà luogo a una pressione interna fortemente negativa: il diaframma, nonostante la sua contrazione, essendo un muscolo relativamente debole, può essere aspirato verso l'alto o almeno non è in grado di determinare una spinta notevole sugli organi addominali: per cui in questo primo periodo il tracciato corrispettivo potrà essere negativo (Grafica n. 5) o avrà uno sviluppo positivo ridottissimo. Ciò concorda con quanto gli autori, particolarmente i radiologi, osservano nella prova di Müller e in quella di Bittorf-Kilaiditi dove l'aspirazione è costante quando il diaframma è normale.

Susseguentemente una maggiore quantità d'aria penetra nel torace, la posizione media dei polmoni aumenta, la pressione endopleurica si sposta verso la positività e il diaframma può fare azione verso il basso, anzi potrà forse subire una spinta dall'alto, per cui la curva addominale tornerà a salire.

Intanto via via avverrà per il torace l'inverso di quanto si aveva all'inizio, cioè una sovradistensione dei polmoni, un forte aumento della posizione media con conseguente riduzione dei movimenti della gabbia toracica, donde una diminuzione sempre crescente del tracciato corrispondente. La prevalenza iniziale dell'addome, che è dato osservare con frequenza nella donna, può essere in dipendenza del tipo respiratorio ordinario accentuatamente costale.

Un esame radioscopico simultaneo potrebbe farci comprendere il perchè del compiersi in due tempi nella curva addominale della fase respiratoria e qualche volta dell'inspirazione. Forse è da pensare che il secondo tempo dell'espirazione rappresenta uno spostamento in alto del diaframma oltre la posizione di riposo per il forzato rientramento di tutta la gabbia toracica, mentre il secondo tempo dell'inspirazione potrebbe esser dato da un più facile abbassamento del diaframma dopo la sovradistensione dei polmoni.

In quanto alla respirazione periodica il fatto che coincida con la prevalenza della curva addominale e rispettivamente della curva toracica, che diventi più manifesta con la durata della prova, che si verifichi solo nel tracciato prevalente, fa pensare sia in dipendenza dello sforzo in conseguenza del quale si determinano un alterno aumento o un'alterna diminuzione dell'attività del centro bulbare. Questo infatti legato al suo intimo metabolismo, viene a trovarsi sotto influenze diverse rappresentate principalmente dalle modificazioni del sangue, sia per la tensione dell'acido carbonico, sia per il contenuto in esso dei prodotti della stanchezza.

Ammettendo la concezione di Hasselbach si può pensare che i prodotti acidi formatisi per lo sforzo muscolare, modificando la concentrazione dei ioni H del sangue, creano uno stato diverso di eccitabilità del centro respiratorio.

CONCLUSIONI.

1) Esaminando la resistenza respiratoria con il metodo delle prove spirometriche in soggetti normali e in soggetti affetti da tubercolosi polmonare

ho riscontrato quattro comportamenti differenti: mantenimento della capacità vitale iniziale, aumento, diminuzione, forti oscillazioni.

Tale esame può considerarsi come completamento del controllo della CV: ha scarsa importanza nella determinazione della resistenza alla fatica dell'apparato respiratorio.

2) La prova di durata della dispnea della massima intensità alla frequenza media di 40 atti al minuto appare un metodo più rispondente alla determinazione della resistenza respiratoria sia dal lato meccanico che funzionale. Un soggetto normale resiste benissimo fino a 5 minuti se uomo, fino a 4 se donna; i deboli e i tarati oltre ad avere durate inferiori accusano fastidii notevoli quasi fin dall'inizio.

L'esame grafico è il miglior mezzo per il buon andamento della prova, potendosi con esso controllare con esattezza oltre la durata, la frequenza, il comportamento dell'intensità, i rapporti fra movimenti toracici ed addominali, i particolari caratteri che assume la respirazione, tono, tipo prevalente, fasi in due tempi, ritmo periodico.

Roma, 1929 - Stab. Tip.-Lit. Armani di M. Courrier. V. Ascoli, dir. e resp.

Anno XXXVI Roma, 1° Settembre 1929 Num. 9

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Clinica delle Malattie Infettive della R. Università di Roma.

Episodica comparsa di eteroagglutinine e di eteroemolisine ad alto titolo nei sieri umani. Origine e significato.

Tommaso Pontano, prof. incaricato.

Nei sieri di animali normali sono spesso dimostrabili eteroemolisine ed eteroagglutinine e per una specie e per specie differenti di animali: questi *anticorpi naturali,* così chiamati perchè non provocati da artifizio alcuno ma naturalmente esistenti nel siero di animali nuovi, furono oggetto di studio fin dal 1874 per opera di Landois; ma sulla loro origine e sul loro significato regna ancora molta oscurità.

Più noti, perchè la loro produzione è regolata da leggi meglio conosciute, sono gli *anticorpi emolitici e agglutinanti artificiali,* le eteroemolisine cioè e le eteroagglutinine artificialmente provocate per mezzo dell'introduzione parenterale di emazie; essi possono raggiungere titoli elevatissimi, e mostrano d'ordinario una stretta specificità.

Ma anticorpi *artificiali non specifici* si possono provocare con l'introduzione di determinati tessuti eterogenei: così per esempio con frammenti di reni, con inoculazioni di urine, si possono provocare emolisine ed agglutinine per emazie di specie le più differenti (Forssmann).

Anticorpi naturali, anticorpi artificiali, specifici ed aspecifici devono essere presi in considerazione nello studio delle proprietà di un siero dal punto di vista immunitario; purtroppo il problema presenta difficoltà insuperabili, perchè la distinzione e l'identificazione dei vari gruppi di anticorpi costituisce un quesito che attende adeguata soluzione.

Gli *anticorpi naturali* sono incostanti; un siero di sangue d'un animale può presentare emoagglutinine ed emolisine per emazie di specie differenti, ed un altro siero di un animale della stessa specie ne può essere privo: gli anticorpi naturali raggiungono valori non mai alti, tanto che la loro influenza può essere trascurata nelle ordinarie reazioni biologiche immunitarie, utili alla clinica.

Hanno abitualmente specificità, dimostrabile col metodo dell'assorbimento, sebbene qualche volta un antigeno si mostri capace di assorbire uno e più anticorpi, screditando così il concetto di specificità, e il valore della reazione. *Resistono al calore meno degli anticorpi artificiali* (le agglutinine naturali a 55° sogliono scomparire); ma il fenomeno è tutt'altro che costante, e, mentre agglutinine naturali resistono a 55°, possono a tale temperatura scomparire le artificiali.

Gli anticorpi artificiali si formano costantemente per determinati antigeni, raggiungono gradi elevati, sono strettamente specifici, ed il fenomeno si produce in animali nuovi anche sprovvisti di anticorpi naturali.

Agli *anticorpi provocati in maniera aspecifica*, sono attribuite note di specificità, comuni agli anticorpi provocati in maniera specifica (Forssmann). Tutti questi caratteri che non hanno il merito della stabilità, non sono bastevoli a determinare se anticorpi naturali, artificiali, specifici ed aspecifici rappresentano lo stesso fenomeno, differentemente provocato o esaltato. Ne deriva una insuperabile difficoltà nel definire la varietà dell'anticorpo, quando esso si trovi presente nel siero di animale, senza che l'esperimentatore l'abbia direttamente provocato, ne deriva l'impossibilità di una netta sistematica e definizione dei vari anticorpi.

*
* *

È noto che anche *il siero umano può contenere anticorpi naturali e molteplici* nei riguardi delle emazie degli animali; eteroemolisine ed eteroagglutinine si trovano nel siero umano, normale; ma il titolo agglutinante ed emolitico di questi anticorpi normali raggiunge sempre limiti assai modesti; esse non sono di impedimento a reazioni agglutinanti o emolitiche utilizzate nella clinica.

Quando infatti nell'eseguire la reazione di Wassermann col metodo originario, noi mescoliamo siero umano, antigene, complemento di cavia, ambocettore emolitico, antimontone di coniglio, ed emazie di montone, il potere agglutinante del siero umano per le emazie di montone non disturba la reazione, perchè abitualmente essa non raggiunge mai il titolo 1-25, quale dovrebbe raggiungere per mostrare una azione agglutinante sulle emazie di montone; nella reazione o si ha il fenomeno emolitico, non disturbato da fenomeni di agglutinazione, o si ha la fissazione del complemento e le

emazie restano sospese e lentamente precipitano al fondo, senza essere agglutinate neppure dopo 24 ore.

Noi ci siamo incontrati in un eccezionale fenomeno a proposito di 5 sieri su 16300 esaminati per la siero reazione di Wass. *Dei 16300 sieri in 5 la reazione è stata profondamente turbata sì da rendere impossibile il giudizio sulla positività o negatività di essa.* Con questi cinque sieri noi abbiamo veduto costantemente prodursi il seguente fenomeno: eseguito il primo tempo della reazione (siero, più antigene più complemento) e tenuto il tutto in termostato per un'ora, aggiunto il sistema emolitico (siero antimontone più emazie di montone) dopo 15 minuti abbiamo trovate le emazie agglutinate fortemente e cadute nel fondo della provetta sia nei tubi contenenti l'antigene sia nel controllo. Le emazie erano conglutinate in una cotenna resistente non più divisibile o rimescolabile con energico sbattimento. Le emazie di montone cioè, in contatto col siero umano, con l'antigene col complemento e col sistema emolitico avevano subito un processo di forte e rapida agglutinazione. *L'azione agglutinante era dovuta al siero umano.* Allestendo diluizioni del siero stesso 1-25 e aggiungendo due gocce di emazie, dopo un quarto d'ora il fenomeno di agglutinazione si verificava rapido e completo. Adunque su 16300 sieri umani, inattivati a 55° per mezz'ora, *cinque si dimostravano provvisti di forte potere agglutinante per le emazie di montone.*

* * *

Anticorpi episodici. — Una serie di problemi scaturivano da tale osservazione, che invitavano a ricerche interessanti d'ordine clinico e d'ordine biologico.

Noi ci siamo domandati se la proprietà agglutinante del siero di questi eccezionali individui rappresentava *una proprietà episodica o una caratteristica permanente dei sieri stessi.*

Ci è stato possibile seguire il fenomeno per qualche tempo in due dei nostri soggetti: in uno per un anno e mezzo, in un altro per qualche mese. Si trattava nel 1° caso di un malato di 30 anni affetto da uretrite blenorragica, epididimite, artrite della spalla e malattia da siero. Durante la malattia più volte saggiato il siero, si ha costanza del fenomeno agglutinante. Dopo sei mesi dalla dimissione dalla clinica e così dopo un anno e mezzo il siero non agglutina più le emazie di montone.

Nel secondo caso le osservazioni ripetute misero in evidenza un fatto anche più importante: la paziente, donna di 22 anni, fu ricoverata in clinica per gonorrea con annessite, e durante la degenza malattia da siero. All'ingresso in clinica la reazione di Wassermann diede resultato positivo completo. Dopo circa due settimane, ripetendo la reazione di Wassermann, il resultato di essa è fortemente disturbato da un forte potere agglutinante del siero. In questi, due tra i cinque casi, nei quali la proprietà agglutinante del siero fu saggiata in differenti periodi si poteva concludere che *l'eccezionale potere agglutinante non rappresentava una proprietà permanente dei sieri umani, ma una proprietà transitoria episodica di durata variabile.* V'ha di più: il fenomeno episodico coincideva con un periodo

morboso infettivo, scomparso il quale, le proprietà agglutinanti si dileguavano. In un caso si poteva anzi dire con sicurezza che il potere agglutinante era comparso con l'episodio morboso.

Senza tema di errare, si poteva dedurre dai fatti osservati che l'*eccezionale potere agglutinante osservato nei sieri umani aveva rapporto di dipendenza con la malattia da infezione intercorrente.*

*
* *

Rapporti col tipo della malattia. — Ci siamo domandati se *il tipo della malattia* poteva avere influito sul determinismo del fenomeno agglutinante. Nei due casi, nei quali il fenomeno si era potuto studiare a lungo, si trattava di *infezione gonococcica* con complicanze (articolari e annessuali), in tutti e due esisteva contemporanea malattia da siero. Nel 3° caso si trattava pure di *infezione gonococcica con artrite*, nel 4° caso di *vaginite con artrite gonococcica*, nel 5° caso di ascesso *parostale dell'osso iliaco in convalescente di polmonite.* Di 5 casi adunque in 4 l'infezione era di natura gonococcica con localizzazioni extragenitali, e di questi in due si aveva una malattia da siero, in uno esisteva un ascesso parostale di probabile natura diplococcica.

La coincidenza della infezione della medesima natura in quattro dei cinque casi ha posto il problema se il fenomeno non era eventualmente legato alla natura stessa della malattia. Ricerche rivolte allo scopo hanno dato resultato negativo; numerosi sieri appartenenti a gonococcici si sono mostrati sprovvisti di potere agglutinante per le emazie di montone; soggetti vaccinati con vaccini gonococcici non hanno acquistato nel siero potere agglutinante; i sieri antigonococcici stessi saggiati non mostrano potere agglutinante; *adunque il tipo dell'infezione non era la causa prevalente nel determinismo del fenomeno.*

L'esperienza di numerose reazioni di Wassermann sul siero di soggetti affetti da malattia da siero, l'essersi verificato il fenomeno anche in tre dei soggetti che non avevano subito inoculazioni di sieri curativi, deponeva per la coincidenza più che per il rapporto di causa ad effetto.

La proprietà agglutinante dei sieri umani appariva un *fenomeno episodico, che insorgeva con la malattia e scompariva, scomparsa la malattia; ma non era in rapporto causale con il tipo della malattia stessa.*

★
★ ★

Specificità e molteplicità degli anticorpi. — Abbiamo allora studiato in dettaglio il potere agglutinante ed emolitico per vedere se gli anticorpi si *dimostravano specifici*, e se essi presentavano le note più caratteristiche degli anticorpi naturali o di quelli artificiali.

Abbiamo quindi saggiato il titolo delle agglutinine e rispettivamente quello delle emolisine per le emazie di montone. Le agglutinine raggiungevano titolo variabile nei vari soggetti da 1-100 a 1-900. Il titolo delle emolisine anche esso variabile, da 1-20 ad 1-1000. Potere agglutinante e potere emolitico non seguono linee parallele: sieri fortemente agglutinati

(1:900) sono scarsamente emolitici (1:20) e viceversa, in un caso emolisi e agglutinazione raggiungono titolo alto, in perfetto parallelismo.

In complesso si può dire che agglutinine ed emolisine raggiungono titolo talmente alto *da farlo ritenere per lo meno inconsueto per il tipo di anticorpi naturali.*

Abbiamo saggiato il potere agglutinante ed emolitico nei *riguardi delle emazie di specie le più differenti*: bue, cavallo, maiale, pecora ed abbiamo trovato che il potere emolitico e agglutinante è comune, se pure in grado differente, per le emazie di tutte e quattro le specie. Il potere emolitico è più irregolare e meno costante per le specie differenti di emazie.

Rispetto alle emazie umane il potere emolitico ed agglutinante dei cinque sieri è insignificante.

Abbiamo cercato allora se la proprietà agglutinante molteplice corrispondeva ad altrettante *agglutinine specifiche, o ad agglutinine aspecifiche o di gruppo* per mezzo della prova della saturazione. Saturando rispettivamente le agglutinine con una qualità di emazie e saggiato il potere agglutinante residuo, abbiamo potuto vedere ad es. in un siero dopo la saturazione con emazie di cavallo, restare agglutinine per le emazie di maiale, e scomparire quelle per la pecora; dopo saturazione con emazie di maiale restare agglutinine per le emazie di cavallo e non per le emazie di pecora, dopo saturazione con le emazie di pecora restare intatte quelle per il maiale, leggermente diminuite quelle per il cavallo. *Agglutinine molteplici* adunque e con i caratteri delle *agglutinine specifiche.*

Saggiate nei rispetti della temperatura, si sono mostrate resistenti al calore (56° per mezz'ora).

Riassumendo i caratteri delle agglutinine e rispettivamente delle emolisine, dei soggetti in studio, abbiamo trovato che il titolo variabile, raggiungeva però gradi piuttosto alti, che esse sono molteplici, che mantengono caratteri di specificità, che resistono al calore, *gli anticorpi cioè studiati hanno le caratteristiche più proprie di quelli artificialmente provocati, che di quelli naturalmente presenti nel siero di soggetti normali.*

***

La malattia come antigene aspecifico. — Senonchè i nostri malati non erano stati preparati con antigeni specifici, non avevano avuto mai malattie importanti del tubo gastrointestinale, non erano mai stati assoggettati a cure di sangue di animale per via gastrica o parenterale: solo in due era stato inoculato siero, ma siero di cavallo (antigonococcico).

Le agglutinine ed emolisine da noi messe in evidenza *in soggetti non preparati specificamente*, avevano invece caratteri *di anticorpi artificialmente provocati*, e si presentavano come *un fenomeno episodico transitorio*: il fenomeno transitorio era *in rapporto di dipendenza con una malattia da infezione* (in quattro casi da gonococco, in uno da diplococco) intercorrente.

Esclusa la possibilità che la *natura della infezione* avesse provocato la specifica formazione di anticorpi, restavano due elementi in causa, la cui analisi offriva non poche difficoltà:

a) *la malattia*, come mezzo antigenico specifico, per la provocazione di corrispondenti anticorpi;

b) *il soggetto*, con eventuali particolari attitudini preformate per la produzione di così eccezionale quantità di anticorpi a caratteri specifici, per una causa aspecifica.

È dato di fatto sicuro, non abbisognevole di controlli ulteriori, che le *malattie infettive non sono per sè capaci nei soggetti ordinari e nuovi di suscitare comparsa di anticorpi artificiali ad alto titolo*: in più di 16.000 reazioni di Wassermann eseguite sui malati ricoverati nella Clinica medica e nella Clinica delle malattie infettive e, tra essi su un gran numero di malati da infezione, solo in 5 casi noi abbiamo sorpreso un alto contenuto di agglutinine dei sieri. La malattia infettiva adunque che suscitava il fenomeno transitorio, doveva essere considerata non come la causa specifica determinante in soggetti comuni, ma come uno stimolo generico *in particolari soggetti*. Il sospetto è giustificato dalla conoscenza di fenomeni similari come quello delle agglutinine anamnestiche: uno stimolo infettivo aspecifico (una polmonite per esempio, una influenza) è capace di richiamare una nuova elevazione di agglutinine in soggetti già vaccinati col bac. tiphi e nei quali le agglutinine erano scese a bassissimo titolo o erano addirittura già scomparse. Ma i nostri pazienti non erano soggetti preparati da precedenti vaccinazioni o malattie, essi erano soggetti nuovi, e per cercare di dilucidare le sospettate peculiari condizioni individuali abbiamo ricorso alle esperienze in animale.

*
* *

Lo stato umorale preesistente allo stimolo infettivo. — Abbiamo indagato nelle proprietà dei sieri di animali nuovi le *condizioni eventualmente preesistenti*, che dessero la chiave di spiegazione della formazione di anticorpi ad alto titolo, non specifici per l'antigeno inoculato.

Ci siamo serviti del coniglio come animale da esperimento, delle emazie di svariati animali (pecora, cavallo, bue, maiale) come antigene.

E noi abbiamo potuto vedere un fatto di grande interesse. Abbiamo potuto distinguere i nostri animali da esperienza in due categorie: una prima che aveva *siero privo assolutamente di anticorpi naturali*, una seconda che aveva siero *provvisto di anticorpi naturali* (con titolo variabile da 1:100 ad 1:400).

Dalle esperienze su 13 conigli noi abbiamo potuto rilevare che inoculando emazie lavate *ad un animale nuovo con siero privo di anticorpi*, si ottengono *anticorpi specifici, strettamente specifici* per la qualità di emazie inoculate (così per le emazie di pecora, di cavallo, di maiale, di bue, si ottengono emolisine e agglutinine corrispondenti); raramente e a titolo bassissimo agglutinine e emolisine di gruppo.

Ma se si inoculano emazie di una specie ad animali con siero provvisto in antecedenza di anticorpi naturali, *si provoca l'elevazione del titolo degli anticorpi naturali talora anche più di quello che non sia il titolo delle emolisine e agglutinine specifiche, corrispondenti cioè all'antigene adoperato*.

Riporto uno degli esempi più dimostrativi:

Il coniglio n. 1, del peso di kgr. 2, possiede emolisine naturali 1: 200 per le emazie di bue, 1:200 per le emazie di pecora, non ha emolisine per le emazie del cavallo. È inoculato con emazie di bue: dopo 5 inoculazioni (una ogni 5 giorni) il titolo emolitico per le corrispondenti emazie di bue si alza e raggiunge 1:400, ma si eleva fino ad 1:600 il titolo emolitico per le emazie di pecora, non compaiono emolisine per il cavallo (1:10 solo lieve emolisi).

Il coniglio n. 7, di gr. 1400, possiede emolisine per le emazie di pecora 1:20; inoculato con emazie di bue dà emolisina 1:5000 per le emazie corrispondenti di bue ed emolisine 1:2000 per le emazie di pecora. Non compaiono emolisine per le emazie di cavallo e di maiale.

L'esame dei protocolli dimostra cioè che l'inoculazione di una sola specie di emazie provoca anticorpi non solo per l'emazia corrispondente, ma anche per le emazie di altre specie animali, ossia si producono anticorpi molteplici, spesso a titolo elevato, che presentano i caratteri di anticorpi specifici.

Ma un fenomeno assai importante si rende manifesto esaminando in dettaglio i resultati: tanto più alti sono i titoli delle emolisine e delle agglutinine artificiali, quanto più alto era il titolo delle emolisine e delle agglutinine naturali. In genere è più alto il titolo dell'anticorpo corrispondente alla varietà di emazie inoculate; qualche volta nemmeno questa specificità è rispettata, se anticorpi naturali a titolo piuttosto alto esistevano prima.

Il che vuol dire che uno *stimolo specifico provoca formazione di anticorpi specifici, ma provoca in modo aspecifico l'aumento di altri anticorpi naturali preesistenti;* questi talora nel grado sorpassano perfino quelli specifici. Di rado invece e sempre in tenue misura compaiono anticorpi aspecifici, se il siero ne era privo.

V'ha di più: questi anticorpi artificiali, *che appaiono come una esaltazione degli anticorpi naturali, persistono in circolo episodicamente;* talora rapidamente in uno o due mesi scompaiono come abbiamo potuto controllare in animali preparati.

Se noi riportiamo ai nostri soggetti tali nozioni fondamentali, ricavate dall'esperimento, una spiegazione è possibile. I nostri soggetti hanno presentato il fenomeno agglutinante durante un episodio infettivo: dopo di questo la proprietà agglutinante è scomparsa. L'infezione ha agito cioè come mezzo provocatore. Lo stimolo infettivo è paragonabile alla iniezione di un antigene.

Ma i nostri soggetti si sono presentati come casi eccezionali, adunque non lo stimolo specificamente, ma la *costituzione organica* ha influito nel determinismo del fenomeno. Con ogni verosimiglianza lo stimolo è caduto su un mezzo organico particolarmente fornito in antecedenza di anticorpi naturali. Questi hanno subito *una esaltazione di quantità* per lo stimolo infettivo aspecifico. Il gonococco, nelle sue molteplici localizzazioni, figura nelle nostre constatazioni come lo stimolo aspecifico più adatto per provocare l'esaltazione delle eteroemoagglutinine naturali preesistenti.

Così come negli animali, nell'uomo questi anticorpi aspecificamente provocati si sono dimostrati transitori.

***

Significato. — In altri lavori (*Siero di convalescente e siero di cavallo nella cura della scarlattina*. Policl., Sez. Medica, 1925; *Sieroprofilassi del morbillo*. Annali d'Igiene, 1927) a proposito della proteinoterapia aspecifica noi ci siamo espressi nella interpretazione di questi fenomeni ancora misteriosi *della stimuloterapia aspecifica, per una specificità nella aspecificità*, riconoscendo utile il siero in una determinata categoria di malattie, utile il latte in un'altra categoria, in altre infine le proteine bacteriche aspecifiche. In queste ultime constatazioni noi riscontriamo un punto di collegamento con le teorie altra volta espresse e sostenute. Noi pensiamo cioè che lo *stimolo aspecifico mobilizza proprietà preesistenti o preformate in occasione di episodi morbosi manifesti o latenti e che mobilizza quelle più affini alla sostanza inoculata*. Nella preesistenza e nella relativa affinità sono la ragione del successo incostante della stimuloterapia. La indagine per la preventiva conoscenza di queste particolari affinità è per ora un capitolo del tutto chiuso alla speculazione scientifica. Perchè l'infezione gonococcica sia particolarmente favorevole all'esaltamento di eteroagglutinine e di eteroemolisine non è dato di chiarire; il fenomeno rientra nelle ignorate cause della relativa aspecificità nella specificità.

Per ora è necessario limitarsi alla conclusione che esce manifesta dalle nostre constatazioni e dalle nostre esperienze: anticorpi in via aspecifica possono essere prodotti ad alto titolo, quando anticorpi naturali esistevano nel siero; *la malattia da infezione può sostituire lo stimolo aspecifico da noi usato in laboratorio*: le agglutinine da noi scoperte in cinque malati di malattia da infezione devono, alla stregua dei fatti, essere considerate *come immuncorpi naturali, artificialmente esaltati dal sopravvenire di una malattia infettiva, che agisce come stimolo aspecifico.*

II.

Istituto di clinica medica della R. Università di Roma
diretto dal Prof. Vittorio Ascoli

La resistenza emoglobinica nella pratica clinica

per il dott. Giulio Lega.

Alcuni AA. hanno studiato la resistenza che presenta l'emoglobina in condizioni fisiologiche e patologiche di fronte ad agenti chimici capaci di distruggerla. Nella seconda metà del secolo scorso Körber faceva rilevare nella sua dissertazione « Sulle differenze dell'emoglobina » che la sostanza colorante del sangue, trattata con soluzioni di acido acetico o di soda caustica,

perde allo spettroscopio, entro un periodo di tempo ora più lungo ora meno lungo, a seconda della soluzione impiegata e della provenienza del sangue, le caratteristiche bande di assorbimento. Aducco comparando la R.Hb. presentata da una soluzione di ossiemoglobina con quella dell'emolinfa dell'Eustrongylus, vide scomparire le bande di assorbimento in tre minuti nella prima, mentre persistere per ben sei giorni nella seconda.

Magnanimi e, quasi contemporaneamente, Kruger studiando la R. Hb. nel sangue di diversi animali poterono dimostrare, come fatto più importante, che la R. Hb. in condizioni fisiologiche è diversa nelle varie razze e specie, ma che per ogni razza e specie è costante. Il Magnanimi confrontando la R. Hb. del sangue umano con quella del sangue di diversi animali trovò una minore R. Hb. nel sangue dell'uomo, maggiore in quello di cane, ancor maggiore in quello di agnello con un crescendo nel montone, nel cavallo, nel maiale e nel vitello.

Dobbiamo però, specialmente a Bischoff e a Worpel l'aver intraprese accurate ricerche nel sangue umano. In base a queste si potè stabilire che nell'individuo adulto, in condizioni fisiologiche, il tempo occorrente per ottenere la scomparsa della banda di assorbimento dell'ossiemoglobina di fronte a una soluzione di soda caustica N/4 è di circa 60 secondi per l'uomo e 55 secondi per la donna. Nella donna però deve farsi eccezione per il periodo immediatamente precedente alla mestruazione nel quale la R. Hb. subisce un netto aumento (Kittler).

Nei lattanti, per primo Wakulenko riscontrò una resistenza maggiore che negli adulti. Questo autore infatti, confrontando il sangue della vena ombelicale dei neonati con quello materno trovò il primo 100 volte più resistente del secondo.

Elementi ancor più interessanti ci forniscono le ricerche di Bischoff. Egli, seguendo le modificazioni della R. Hb. nei neonati per tutto il primo anno di vita, potè stabilire che la R. Hb. nelle prime due settimane dopo la nascita è circa 3 volte maggiore (160''-180'') che nell'adulto, e indi progressivamente diminuisce con alquanta rapidità sino al 5° mese, per toccare e mantenersi sul valore fissato per l'adulto verso il 12°-13° mese dalla nascita.

Durante tutto il primo anno di vita i valori dati dalla R. Hb. sarebbero, secondo l'A., in diretto rapporto con l'età del fanciullo e quindi potrebbero essere utilizzati nella pratica pediatrica per stabilire l'età del lattante stesso.

Tuttavia tale rapporto, tra R. Hb. ed età, vale soltanto, secondo lo stesso Bischoff, per i nati a termine. Nei prematuri l'A., basandosi su l'osservazione di 33 casi, ha notato che la R. Hb. all'atto della nascita sorpassa assai quella dei nati a termine, che così alta si mantiene, pressocchè stazionaria, per un certo periodo di tempo ed indi decresce, coincidendo l'inizio della discesa col momento in cui il lattante avrebbe dovuto venire alla luce normalmente. Iniziata la discesa la R. Hb. presenta una curva simile a quella nei nati a termine. Il prematuro quindi, ad esempio di tre mesi di vita presenta una R. Hb. superiore ai coetanei nati a termine, compiuto il III mese quella del normale di un mese, compiuto il IV quella del normale di due mesi, e così via.

Assai interessanti sono adunque queste osservazioni del Bischoff poichè ci forniscono elementi che potrebbero utilmente essere impiegati non solo

per stabilire l'età dei lattanti nati a termine, ma per scoprire se il neonato è prematuro e di quanto è prematuro.

Nel campo della patologia invece, il comportamento della R. Hb., sebbene sia stato studiato da persone della massima competenza, non ha ancora fornito soddisfacenti risultati.

Korber si limita a segnalare che la resistenza più bassa è data dal sangue di un tifoso: Worpel in varii casi di anemia perniciosa trova un netto aumento della R. Hb., la quale tuttavia torna ad avvicinarsi ai valori normali nei periodi di miglioramento: Bischoff in un lavoro fatto contemporaneamente a quello di Worpel, conferma tale osservazione, ma estendendo le sue ricerche « a molte centinaia di casi di tutte le malattie possibili », deve concludere che finora non è riuscito (eccezione fatta per l'anemia perniciosa) di utilizzare la R. Hb. con sicurezza sia diagnosticamente che prognosticamente.

Wisler pure studia la R. Hb. nel campo della patologia. Egli ritiene che molte divergenze sorte tra gli autori si debbano attribuire al metodo di Kruger. Propone quindi alcune modifiche dimostrando principalmente che è indispensabile — per avere dati comparabili — di eseguire le ricerche sempre a una determinata temperatura ambiente (ma anche Kruger non trascura tale accorgimento) e di mantenere costante in ogni analisi il tempo di scuotimento o di rimescolamento della soluzione definitiva di sangue e di idrato sodico N/4. Propone inoltre di fare le titolazioni servendosi di una soluzione campione, invece che dello spettroscopio, rendendo così il metodo più pratico e più semplice per le usuali ricerche cliniche.

Il Wisler studia 34 malati. In 10 casi di angina lacunare trova una diminuzione della resistenza con tempi di 15''-16'': in 10 casi di t.b.c. trova tempi un po' più alti tra un minimo di 40'' e un massimo di 45''. Meno netti e costanti sono i risultati che ottiene in altre malattie.

L'incertezza che regna tra i varii autori, le scarse indagini sinora fatte nella Clinica, ci hanno spinto a prendere in esame il comportamento della R. Hb. in un numero relativamente cospicuo di infermi.

Tecnica. — Il metodo da noi seguito è il secondo indicato da Wisler.

Dalla vena del braccio, con le consuete modalità si preleva un cc. di sangue e lo si unisce in una provetta con 4 cc. di acqua distillata: si agita quindi — meglio se con palline di vetro — fino a precipitazione della fibrina e a completo rischiaramento del sangue. Quindi si filtra per separare la fibrina e si ottiene così la soluzione madre.

In questa si procede al dosaggio dell'emoglobina. Nella provetta dell'emoglobinometro di Sahli si pone 0.1 cc. di tale soluzione e 0.1 di soluzione di acido cloridrico normale decima; si riscalda per 10 minuti in un bagno maria a 60, per ottenere la massima colorazione bruna data dalla trasformazione della emoglobina in ematina acida; poi si aggiunge acqua distillata fino a raggiungere il colore del vetro campione e indi si legge il titolo di emoglobina. Il valore così trovato — p — viene messo nella formula $x - 100 : p$ dove x rappresenta la quantità di soluzione madre che si deve aggiungere a 20 cc. di acqua distillata per avere una soluzione definitiva in cui l'emoglobina sia contenuta nella quantità di 1 %.

Per la determinazione della resistenza emoglobinica si procede ora nel modo seguente:

A 5 cc. della soluzione definitiva si aggiunge 1 cc. di soluzione N/4 di idrato sodico, si agita per 15'' e si lascia in riposo la miscela per un tempo non inferiore a 2 minuti in modo che essa venga ad assumere un colore verde giallastro stabile.

Si ha così il campione che servirà da termine di confronto per l'esperienza.

Ora si prendono altri 5 cc. di soluzione, si aggiunge 1 cc. di soda N/4 si agita per 15 secondi e si calcola con cronometro il tempo necessario per ottenere un colore uguale a quello della miscela campione.

Questo tempo — in cui sono necessariamente compresi i 15 secondi di scuotimento — rappresenta, espresso in secondi il valore della R. Hb.

*
* *

Riporto nell'unita tabella i nostri risultati.

Num. d'ordine	Sesso	Diagnosi clinica	Temperatura ascellare	Resistenza emoglobinica
1	u.	Soggetto normale	—	60″
2	»	Id.	—	65″
3	»	Id.	—	65″
4	»	Id.	—	60″
5	d.	Id.	—	65″
6	»	Id.	—	55″
7	»	Gravida al V mese	—	130″
8	»	Gravida al III mese	—	145″
9	u.	Broncopolmonite	36	29″
10	»	Id.	36,6	25″
11	»	Id.	38	65″
12	»	Id.	36,5	75″
13	»	Polmonite franca	38,7	55″
14	»	Id.	39,2	35″
15	»	Id.	36,5	57″
16	»	Id.	36,8	40″
17	»	Id.	36,9	65″
18	»	Tubercolosi polmonare	36,5	35″
19	»	Id.	36,9	40″
20	»	Id.	36,5	45″
21	»	Id.	36	40″
22	»	Id.	36	35″
23	»	Id.	38	45″
24	»	Id.	37	40″

Num. d'ordine	Sesso	Diagnosi clinica	Temperatura ascellare	Resistenza emoglobinica
25	u.	Tubercolosi polmonare	38,3	40″
26	»	Id.	37	45″
27	»	Id.	38,2	50″
28	»	Tifo addominale	37,4	32″
29	d.	Id.	38,3	35″
30	u.	Id.	40	30″
31	d.	Id.	38	36″
32	u.	Id.	36,8	34″
33	»	Colecistite - Ittero	36	42″
34	d.	Ittero da stasi	36,2	45″
35	u.	Cirrosi epatica	36,4	70″
36	»	Id.	36,2	50″
37	»	Cirrosi epatica (insuffic. epatica)	36,4	35″
38	d.	Id.	36	33″
39	»	Id.	36,8	40″
40	»	Epatite luetica	36,2	52″
41	u.	Ittero emolitico	36	38″
42	»	Id.	37	40″
43	»	Stasi da scompenso cardiaco	36,3	70″
44	d.	Id.	36,2	72″
45	»	Id.	36	58″
46	u.	Id.	36,7	52″
47	»	Vizio composto mitrale	36,2	67″
48	»	Insufficienza aortica	36,3	40″
49	»	Id	36,6	42″
50	»	Anemia perniciosa	37	210″
51	»	Id.	36	190″
52	»	Anemia aplastica	36	100″
53	»	Leucemia mieloide	36,4	40″
54	»	Id.	36,5	30″
55	»	Id.	36,9	45″
56	»	Morbo di Hodgking	36,9	35″
57	»	Id.	38,2	50″
58	»	Diabete mellito (acidosi)	36	45″
59	»	Id.	36	80″
60	»	Id.	36,2	43″
61	»	Id.	—	48″
62	»	Infezione malarica terz. (apires.)	36	70″
63	d.	Id. ben. (apires.)	36	45″
64	u.	Id. ben. (brivido)	—	75″
65	»	Id. id. Pr. (acme)	40,2	61″

Num. d'ordine	Sesso	Diagnosi clinica	Temperatura ascellare	Resistenza emoglobinica
66	u.	Infezione malarica ben. (acme)	39,9	58"
67	»	Id. id. (acme)	40,2	90"
68	»	Id. id. (deferv.)	—	68"
69	»	Id. (brivido)	37	40"
		Id. (acme)	40	55"
		Id. (apiressia)	36	45"
70	d.	Id. ben. pr. (acme)	37,2	62"
		Id. id. (acme)	40	55"
71	»	Id. (brivido)	37,3	57"
		Id. (acme)	39,9	63"
		Id. (deferv.)	37,8	59"
72	u.	Id. pr. (apiressia)	—	72"
73	»	Id. mal.	36,5	70"
74	»	Id. id.	36	65"
75	»	Id. id. pr. (acme)	40,5	82"
76	»	Id. id. id.	39,3	80"
77	»	Id. id. id.	38,8	74"
78	d.	Malaria cronica	36,8	59"
79	»	Id.	36,9	48"
80	u.	Id.	36,8	45"
81	»	Id.	37	65"
82	»	Id.	37,7	72"
83	d.	Malaria cronica con anem. perniciosiforme	36	55"
84	»	Epitelioma della mammella	36,5	60"
85	»	Cancro dello stomaco	36,8	55"
86	»	Id.	36,6	50"
87	u.	Epitelioma della vescica	36,5	50"
88	»	Cancro metastatico della pleura	36	55"

La nostra osservazione si estende a 88 casi.

In ogni caso, oltre la R. Hb. si è fatto il contaggio dei globuli rossi, si è calcolato col Sahli l'emoglobina. si è stabilito il valore globulare. Posnuzione di R. Hb. e viceversa: nè vi è rapporto tra valore globulare e globuli rossi: noi abbiamo trovato infatti aumento di globuli rossi e dimisiamo senz'altro dire che nessun rapporto esiste tra R. Hb. e numero di R. Hb.

Se esaminiamo il comportamento della R. Hb. seguendo la tabella suriportata possiamo notare quanto segue.

In sei soggetti normali, 4 uomini e 2 donne noi abbiamo trovato una R. Hb. dai 55'' ai 65'' senza una netta differenza tra sesso maschile e femminile. In due gravide abbiamo avuto valori molto più alti: in un caso 130'' e nell'altro 145''.

Nelle broncopolmoniti e nelle polmoniti la R. Hb. è in genere inferiore alla media sebbene in alcuni casi si mantenga sui valori normali. Non si può affermare che vi siano rapporti tra altezza della temperatura e R. Hb.: noi abbiamo visto temperature elevate ora con aumento ora con diminuzione della resistenza. Abbiamo pure seguito in alcuni casi il comportamento della R. Hb. nell'aggravarsi o nel migliorare della malattia, ma non ci è stato possibile trarre elementi prognostici. Nella convalescenza in genere si ha una diminuzione nella R. Hb. contraddetta però in alcuni soggetti da cifre medie o anche leggermente superiori alla media.

Nella tbc. polmonare conclamata le cifre sono costantemente inferiori alla media, oscillando tra i 35'' e i 50''; non abbiamo però notato rapporti tra R. Hb. ed aumento della temperatura nè tra R. Hb. e gravità del processo morboso.

Nel tifo addominale abbiamo riscontrato valori molto bassi tra 32'' e 36''.

Nelle malattie epatiche la R. Hb. è pure diminuita. In due casi di cirrosi noi abbiamo visto diminuire la R. Hb. seguendo con un certo rapporto il progressivo aggravarsi della malattia e dell'insufficienza epatica.

In un caso di ittero emolitico abbiamo pure trovato R. Hb. inferiore alla norma.

Nei cardiaci da noi presi in esame, alcuni con accentuata stasi da scompenso ed altri invece compensati, abbiamo trovato che la R. Hb. si aggira su cifre normali; in qualche caso abbiamo avuta una lieve tendenza all'aumento. Detto aumento non ci è sembrato però legato alla stasi sanguigna e quindi a emoglobina meno carica di ossigeno, bensì allo stato di deperimento organico dell'infermo.

Nell'anemia perniciosa i valori da noi riscontrati sono stati nettamente in aumento, tra i 190'' e 210'': pure elevati in un caso di anemia aplastica sebbene inferiori a quelli dell'anemie perniciose.

Nelle leucemie mieloidi e nel morbo di Hodgking abbiamo valori tra i 30'' e i 50''.

Nel diabete mellito si sono avuti valori varii sebbene in genere siano stati inferiori alla norma. Noi abbiamo trovato le cifre più basse nei casi gravi, con acidosi.

Nell'infezione malarica la R. Hb. è in genere superiore alla norma. Nell'accesso della febbre terzana, sia benigna sia maligna, i valori sono aumentati sino a 80''-82''. Fanno però eccezione pochi casi, ove i valori sono normali o poco sotto alla norma. Se si segue la R. Hb. durante l'accesso, nel brivido, nell'acme e nella defervescenza, troviamo nella maggioranza dei casi che la R. Hb. si eleva col crescere della temperatura e decresce nella defervescenza. Tale rapporto si mantiene più evidente negli accessi delle infezioni primitive, che in quelli delle recidive, le quali, anzi contraddicono qualche volta il suddetto comportamento della R. Hb.

Nella malaria cronica i valori sono pressocchè normali. Anche in un caso di malaria con reperto ematico a tipo perniciosiforme, ripetute indagini non dimostrarono mai aumento della R. Hb.

Nei tumori maligni la R. Hb. è pressocchè normale, in qualche caso

la trovammo diminuita e precisamente nei casi più gravi con cachessia accentuata.

*
* *

Dalle nostre ricerche emerge evidente che la R. Hb. nelle malattie infettive in genere, spcialmente della tbc. polmonare conclamata ed ancor più nel tifo è diminuita; eccezione fatta per la malaria ove invece si ha spesso un aumento della R. Hb.

Anche nelle malattie che si accompagnano a fenomeni tossici generali (acidosi diabetica, insufficienza epatica, cachessia da tumori maligni, ecc.) abbiamo riscontrato una netta diminuzione della R. Hb.

Nelle anemie la R. Hb. è pure sotto la norma. Si deve però fare eccezione per l'anemia perniciosa e per l'anemia aplastica sebbene in quest'ultima i valori siano meno alti che nella prima. In un caso di anemia malarica, a tipo perniciosiforme sebbene il valore globulare superasse l'unità e fossero in circolo anche numerosi normoblasti, la R. Hb. è rimasta bassa (55''), come negli altri casi di anemia secondaria. Il comportamento della R. Hb. potrebbe quindi essere utile per la diagnosi differenziale dell'a. perniciosa dalle altre anemie.

*
* *

Questo è in succinto quanto abbiamo potuto osservare.

Le nostre ricerche se anche non porteranno un vasto contributo allo studio e all'applicazione clinica della R. Hb., crediamo, siano tuttavia utili come orientamento per procedere in più fortunate indagini.

BIBLIOGRAFIA.

Aducco. *La sostanza colorante rossa dell'Eustrongylus.* Atti R. Accademia dei Lincei, serie IV, vol. IV, 1888.

Bischoff. *La resistenza emoglobinica nelle applicazioni cliniche.* Rif. Med., 16 mag. 1929.

Id. *Untersuchungen über die Hämoglobinresistendes des Menschenblutes.* Mediz. Klinik, 1925, n. 17.

Körber. *Ueber die differenzen des Blutsfarbstoffes.* Inaug. Diss., Dorpat, 1866.

Kruger. *Ueber die ungleiche Resistenz des Blutfarbstoffs verschiedener. Tiere gegen zersetzunde Agenzien.* Zeitschr. f. Biologie, XXIV.

Magnanimi. *Sulla resistenza dell'emoglobina agli agenti chimici.* — Colasanti. *Ricerche di Farmacologia Sperimentale e Chimica Fisiologica.* Roma, Tip. Centenari, 1899.

Wakulenko. *Zur Frage nach der Zusammensetzung und den Eigenschaften des Nabel venenblutes in moment der Geburt.* Arbeiten des Med. Chem. Lab. der Univ., Tomsk II (russisch).

Worper. *Ueber die Hämoglobinresistenz bei Anamien.* Zeitschr. f. Klin. Mediz., Bd. CV, Hft. 3 u. 4, 1925.

Worpel. *Ueber die Hämoglobinresistenz bei Anemien.* Mediz. Klin., 1925, n. 43.

III.

Ospitale Civile di Mirano Veneto

Febbre neoplastica e reperto istologico

Dott. Giuseppe Tizianello, med. primario.

La febbre neoplastica è ancora molto discussa, e nella sua stessa esistenza, e nell'eventuale sua patogenesi.

Alcuni la ammettono nelle forme epiteliomatose, altri in quelle sarcomatose, altri ancora la considerano, in generale, legata alla malignità del neoplasma.

L'osservazione di febbri criptogenetiche che poi si rivelarono legate a tumore, risale fino alla metà del secolo passato. Wunderlich richiamava l'attenzione sul rapporto tra cancro e temperatura e così si esprimeva: « *È singolare il fatto che negli individui con cancro le elevazioni di temperatura sono comparativamente rare, e che per lo più il calore mantiensi ad un grado normale, persino subnormale. Ciò non esclude che possano manifestarsi alte temperature per complicanze intercorrenti o alla fine della malattia. Le temperature febbrili però di una più lunga durata sono per lo meno rare negli ammalati di cancro* ».

Nel 1882 Aussard sosteneva che il cancro del fegato si accompagna sempre a febbre.

Nel 1884 Hampeln osservò due casi di carcinoma gastrico con metastasi nel fegato e nel pancreas in vita sempre piretici senza altra causa all'autopsia.

Nel 1895 Roncali in un caso di adeno-carcinoma primitivo del colon aveva osservato febbre serotina giornaliera non oltre i 38° gr.

La presenza di febbre nei tumori maligni sia di natura epiteliomatosa che sarcomatosa fu ancora rilevata da Freudweiler, da Puritz, Hammer, Kast.

Bobbio ed Israel pure ritengono che la febbre può essere presente non solo negli epiteliomi, ma anche nelle forme sarcomatose, ed inoltre asseriscono che la febbre è dovuta alla grande malignità del tumore.

Ferio riferisce alcune forme di febbre intermittente allo sviluppo di cancro o sarcoma in organi profondi (stomaco, fegato, mediastino, utero e annessi) ancor prima del manifestarsi del tumore stesso.

Il decorso febbrile fu rilevato specie nei tumori a carico del fegato e ciò dal Gnudi nel 1902 e dal Murchison; il primo anzi riferì di un caso di carcinoma del fegato riscontrato all'autopsia, e che in vita era stato scambiato per un ascesso appunto per il decorso febbrile.

Tumori accompagnati da febbre furono descritti anche a carico di altri organi; così, Marchesini O. riferì di un caso di adeno-carcinoma colloide gastrico in cui per circa 20 mesi si erano avuti accessi febbrili di tipo molto irregolare; M. Micheleau riportò un caso di tumore del fegato, diagnosticato alla laparatomia e controllato al tavolo anatomico, in cui il decorso fu accompagnato da febbre oscillante fra i 38.5 ed i 40.

A. Maggia descrisse un caso di sarcoma primitivo della milza controllato istologicamente, decorso negli ultimi giorni con febbri elevate a carattere remittente.

Ascoli nel 1924 descrisse il caso di un cancro nodulare primitivo del fegato ad andamento febbrile.

Da una statistica riportata da Pedrini si rileva che Freudweiler, prendendo in esame le storie di 475 casi di carcinomi di organi interni, trovò presenza di febbre in circa il 25%. La febbre aveva raggiunto i 38° ed i 39°; raramente era andata oltre i 40°.

Carducci distinse: la febbre preneoplastica prima del tumore, la paraneoplastica durante il decorso del tumore, e la metaneoplastica legata alla cachessia ed alle infezioni secondarie del tumore.

Roncali ne annette due tipi: uno legato alla presenza di particolari antigeni del tumore stesso, un'altra legata all'evoluzione generale di essi e cioè al loro periodo terminale.

Lucatello delle febbri neoplastiche faceva due gruppi: febbri nei tumori chiusi e febbri nei tumori aperti: tale distinzione è tra le più importanti perchè distingue la febbre data dal tumore vero e proprio da quella data da infezioni secondarie concomitanti, la maggior parte delle quali riconosce per porta d'entrata il tumore stesso ulcerato.

Bernabei ammetteva che ogni nuovo rialzo febbrile che talora si osserva intercalato a periodi di apiressia corrispondesse allo sviluppo di una metastasi. Non è però affatto dimostrato che le metastasi siano cicliche; inoltre la febbre spesso è quotidiana, dura tutto il decorso della malattia, anzi esiste talora prima che il tumore sia clinicamente diagnosticabile.

Altra interpretazione fu che la febbre fosse dovuta all'anemia carcinomatosa: Si oppone però il fatto ch'essa è osservata prima dello stabilirsi dell'anemia; ed inoltre l'anemia è più frequente nelle forme epiteliali che in quelle connettive, il che starebbe in contraddizione con quanto è creduto da molti, che cioè specialmente queste ultime si accompagnino a febbre. Vi fu infatti chi volle intravedere nella manifestazione febbrile l'influenza della qualità del tumore e della sede del suo sviluppo. Così Bull cerca di rilevare dall'osservazione di 20 sarcomi i diversi fattori capaci di spiegare la comparsa della febbre nei sarcomatosi e ritiene che i casi ad evoluzione rapida sieno i più esposti ad accompagnarsi a febbre. Nei suoi 20 casi, 14 erano accompagnati da febbre; in 11 di questi la milza era ipertrofica; sarebbe anzi tentato di dare rilievo a tale fatto, che però perderebbe subito d'importanza se si potesse riconoscere esser l'ipertrofia della milza dovuta all'anemia, alla febbre stessa,

alle metastasi. Dieci dei casi febbrili erano sarcomi ossei; 3 di origine ghiandolare, per cui qualche importanza gli sembrò doversi dare anche alla sede di sviluppo. Quanto alla vera causa determinante la febbre, Bull ritiene non trattarsi di una vera infezione microbica, ma di una febbre di origine tossica, generata dall'assorbimento degli elementi neoplastici.

Su questo punto convengono anche le opinioni di altri ad es. il Pedrini. Ficher e Bird sono più espliciti e dicono che la febbre neoplastica primitiva è dovuta alla presenza d'un fermento proteolitico di derivazione del tumore e che darebbe luogo alla formazione di prodotti finali di scomposizione dell'albumina più una sostanza, emolitica fortemente per il sangue di uomo e di alcuni altri animali e che sarebbe un lipoide derivante dalla combinazione dell'acido oleico con la lecitina e colesterina.

Risulta da questa breve esposizione di osservazioni, e di teorie che, sia il criterio di distinzione della febbre neoplastica come anche la sua patogenesi, sono del tutto incerti.

Riteniamo doversi chiamare veramente neoplastico quel decorso febbrile che non riconosce nè clinicamente nè anatomicamente alcuna causa all'infuori del tumore stesso. Perciò sembra più giusta ad esempio la distinzione già fatta da alcuni autori sopra citati, ad es. il Lucatello, fra tumori chiusi e tumori aperti.

L'opinione quindi di quelli che ritengono la febbre neoplastica dovuta ad infezioni secondarie che si originano dal tumore stesso, non può reggere in tutti i casi. Alcuni tumori del fegato e meglio ancora del cervello, hanno decorso febbrile e mentre nei primi si potrebbe pensare che agenti febbrili sieno rimontati lungo le vie biliari, nei tumori del cervello è ben difficile ammettere che i germi arrivino dall'esterno.

Inoltre anche nei tumori aperti non sempre vi è decorso febbrile: vasti tumori dello stomaco, delle labbra, del collo dell'utero decorrono completamente apiretici.

*
* *

Volli portare un modesto contributo a tali questioni, seguendo da questo punto di vista tutti i casi di neoplasma accolti nel sessennio 1921-26 nella Divisione Medica dell'Ospedale Civile di Venezia a cui appartenevo (1).

Ho ricercato il rapporto percentuale dei casi accompagnati da febbre, e il tipo di questa; ho indagato in quali di essi fosse possibile attribuire la febbre a complicazioni o associazioni morbose, e in quali no; e in tutti i casi venuti al tavolo anatomico ho studiato il reperto anatomo-istologico, proponendomi il quesito se tra la febbre neoplastica e il tipo istologico fosse possibile stabilire un qualche rapporto.

---

(1) Le mie più sentite grazie al chiar.mo prof. G. Jona dell'Ospedale Civile di Venezia, per avermi concessa l'osservazione dei malati della sua Divisione medica.

I casi di tumore osservati furono 118 così ripartiti:

Apparato digerente (labbra, bocca, faringe, esofago, stomaco, fegato, pancreas, intestino)	85
Cervello	13
Laringe, Mediastino, Polmoni, Pleura	8
Apparato uro-genitale	8
Sistema ghiandolare	2
Sistema osseo	2

Sugli 85 casi di tumore dell'ap. digerente 31 erano accompagnati da febbre, cioè il 36,47 %. Dei 31 febbrili in 23 casi non si era riscontrato metastasi, in 8 si riscontrarono (quindi le metastasi erano nel 25,80 % dei casi febbrili).

Su 13 casi di tumore del cervello 7 erano febbrili (53,80 %).

Su 8 casi di tumori dell'apparato respiratorio e mediastino, 3 erano febbrili (35,50%).

Su 8 casi dell'apparato uro-genitale 1 era piretico (12,50 %).

Su 2 casi di tumori del sistema ghiandolare 1 era febbrile (50 %).

Su 2 casi di tumori delle ossa nessuno era febbrile.

Totalizzando si riscontra che su 118 casi seguiti nel loro decorso 43 erano accompagnati da febbre e 75 sempre apiretici (febbrili 36,44 %).

Nella nostra breve statistica è già possibile rilevare qualche dato.

Non risulta infatti che per il decorso febbrile abbia grande importanza l'essere il tumore in comunicazione diretta coll'esterno. Non furono infatti i tumori dell'apparato digerente e neppure quelli dell'apparato uro-genitale quelli che diedero la maggiore percentuale di forme febbrili, ma bensì i tumori del cervello e quelli del sistema ghiandolare certamente ben chiusi e protetti dall'esterno.

Ed ecco già un dato che ben si oppone all'asserzione di quelli che ritengono la febbre neoplastica dovuta ad infezioni secondarie: sonvi dunque tumori completamente chiusi, capaci di per se stessi di produrre movimento febbrile.

Come tipo clinico di febbre neoplastica i vari osservatori fecero alcune distinzioni: così Freudweiler descrisse un tipo continuo quotidiano, un tipo remittente, un tipo malariforme e delle ipertermie isolate.

Israel rilevò 3 tipi: uno remittente o intermittente, uno recidivante o ricorrente ed uno accidentale.

Bellelli però disse che la febbre neoplastica non presenta un tipo definito e ciò nè in rapporto alla sede nè alla natura.

Prendiamo in esame i casi venuti alla nostra osservazione e vediamo se, almeno per alcune categorie di tumori, si può stabilire un tipo febbrile.

La febbre quasi costante e quotidiana ad andamento remittente od intermittente, nei nostri casi non raggiunse elevatezze superiori ai 38,3. Nelle lo-

calizzazioni prevalentemente gastriche, gli elevamenti termici furono riscontrati senza carattere di continuità; a periodi di completa apiressia succedevano frequentemente rialzi termici talvolta fugaci non preceduti da brivido, la più parte però al disotto dei 38. Solo raramente la temperatura si elevava di più. Un solo caso osservato (caso N. 17) si allontanò da questo andamento quasi caratteristico di queste forme neoplastiche dello stomaco. In questo caso, rimasto sotto la nostra osservazione parecchi mesi, i periodi di apiressia erano quasi nulli. La febbre quotidiana era preceduta da forti brividi, gli elevamenti oltre i 40° assai frequenti. L'andamento era di tipo nettamente piemico.

All'autopsia si rilevò del tutto assente qualsiasi fatto di infiltrazione tubercolare sia polmonare o ghiandolare o di qualsiasi altra localizzazione; le metastasi scarse limitate al fegato, la massa neoplastica ulcerata a carico della pars pilorica. Nel complesso considerando i vari andamenti febbrili, nessun tipo febbrile caratteristico ne potè risultare: nè un tipo nettamente intermittente o remittente o continuo, ma un tipo febbrile nettamente irregolare.

Dei tumori a carico del cervello di cui 7 su 13 risultarono febbrili, neppure questi presentavano alcunchè di caratteristico. In qualche caso gli elevamenti termici erano poco elevati e rari; in altri, inframezzati a periodi di apiressia, comparivano bensì rialzi di temperatura oltre i 39°, ma pure senza alcuna caratteristica nè di tempo nè di altezza.

E quanto fu riscontrato per le neoplasie dell'apparato digerente e del cervello, altrettanto può dirsi per quella a sede pleurica, polmonare, delle ossa e ghiandolare.

Potremo dire anzi che una caratteristica della febbre neoplastica è la sua irregolarità sia nelle comparse come nel grado di innalzamento; pure essa, più che altri tipi, si avvicina al tipo tubercolare o etico, solo in qualche caso al tipo piemico (con bruschi elevamenti preceduti da brivido).

Dalle opinioni sovra esposte dei diversi autori, come pure dalle nostre osservazioni, logicamente scaturisce la domanda perchè alcune neoplasie sono accompagnate da febbre ed altre no; perchè inoltre tumori maligni che hanno la medesima sede, talora sono piretici altre volte apiretici, e perchè ancora talvolta vi sono delle febbri, dirò così, sporadiche, altre volte quasi quotidiane.

La distinzione fra tumori aperti e tumori chiusi non può sempre adattarsi come vedemmo. Un'ipotesi sorge: sull'esistenza cioè di un nesso quasi diretto fra tipo istologico e decorso termico.

Abbiamo voluto perciò ricavare questo eventuale rapporto dall'osservazione clinica e anatomo-istologica di un certo numero di casi. Di ogni singolo caso facemmo osservazione dell'andamento febbrile durante la degenza, controllando sia clinicamente « intra vitam » sia anatomicamente « post mortem » se fosse risultata qualche ragione del decorso febbrile. Di questi casi furono riportati il reperto e la diagnosi istologica.

CASISTICA.

CASO I. — Z. Luigi a. 42, fu degente per dodici giorni dopo i quali morì con diagnosi di:

Cancro del fegato, secondario a ulcera neoplastica della lingua.

Andamento termico: Rialzi termici non giornalieri non oltre i 38°.

Autopsia: Cancro ulcerato delle tonsille con invasione della radice della lingua con metastasi ghiandolari cervicali, epatiche e polmonari. I nodi epatici presentano segni di degenerazione non necrotica.

Reperto istologico. Sezioni condotte attraverso le tonsille neoplastiche mostrano l'epitelio di rivestimento proliferante atipicamente tanto negli strati superficiali che nei profondi.

Però quelli che rapidamente si fanno atipici disponendosi con carattere di nidi cancerosi, sono gli elementi partiti dallo strato basale. Questi nidi si approfondano e si mantengono nettamente distinguibili da formazioni ghiandolari mucipare preesistenti. I nidi epiteliali più superficiali hanno qua e là tendenza alla stratificazione cipollare; in profondità invece hanno un aspetto quasi midollare.

Le metastasi epatiche sono fatte da masse cellulari di elementi epiteliali rispecchianti il tipo degli elementi basali della mucosa. Vi è scarsissima tendenza alla caseificazione. Il connettivo fondamentale dell'organo in vicinanza ai nidi è leggermente infiltrato da elementi piccoli. Vi è lieve accenno a proliferazione dei canalicoli biliari.

Diagnosi istologica. Cancro partito dagli elementi basali della mucosa tonsillare. (Cancro midollare della cute e delle mucose, di Hansemann).

CASO II. — V. Edoardo a. 60, fu degente per 21 giorni dopo i quali morì con diagnosi di:

Cancro dell'esofago (in infantile eunucoide).

Andamento termico: Apiressia, frequente ipotermia.

Autopsia: Ulcera cancerigna del terzo medio e inferiore dell'esofago senza metastasi.

Reperto istologico: Zaffi di elementi poligonali piatti, piuttosto piccoli affondati in uno stroma abbondante: In qualche punto si riconosce in modo sicuro l'origine degli elementi dell'epitelio pavimentoso, perchè sono piuttosto voluminosi, tendenti a stratificazione concentrica.

Del resto la massa degli elementi è alquanto più piccola stipata senza tendenza del protoplasma alla corneificazione. Poche mitosi.

Diagnosi istologica: Cancro alveolare partito dall'epitelio piatto dell'esofago.

CASO III. — P. Eugenio a. 71, fu degente per otto giorni dopo i quali passò in reparto chirurgico per fatti di occlusione intestinale di origine neoplastica.

Andamento termico: Apiretico.

Autopsia: Carcinoma del corpo del pancreas a carattere scirroso. Metastasi migliariformi nel peritoneo parietale e viscerale.

Reperto istologico: Sezioni condotte attraverso il pancreas neoplastico mostrano: un tumore epiteliale a piccoli nidi con infiltrazione estesa del connettivo peripancreatico. I nodi neoplastici sono costituiti da elementi alquanto polimorfi di medio volume poliedrici. Sono numerose le inclusioni e discretamente numerose le mitosi fortemente asimmetriche. Nelle sezioni esaminate il tessuto pancreatico è quasi completamente sostituito da tumore. Nel connettivo peripancreatico i numerosi fascetti nervosi ben riconoscibili sono fittamente avviluppati al tessuto neoplastico che qua e là invade pure il perinervio e forma un vero anello cellulare abbracciante la sezione stessa del nervo.

Diagnosi istologica: Cancro alveolare partito dagli acini del pancreas.

Caso IV. — D. Spiridione, a. 27, fu degente per giorni novanta dopo i quali morì con diagnosi di:

Neoplasma cerebrale (dei gangli della base di sinistra).

Andamento termico: Apiretico.

Autopsia: Tumore cerebrale di aspetto gliosarcomatoso del talamo ottico di sinistra.

Reperto istologico: Sezioni condotte attraverso la massa neoplastica mostrano un tessuto di aspetto uniforme riccamente vascolarizzato con vasi turgidi. Il tessuto neoplastico è costituito da elementi uniformi fusati con grosso nucleo e scarso protoplasma, associati in piccoli fascetti: Gli elementi sono in genere ben conservati. Non si riconoscono punti di caseificazione. I vasi sono numerosi; però non è dimostrabile un rapporto istogenetico fra tumore e vasi.

Diagnosi istologica: Sarcoma a piccole cellule fusate.

Caso V. — T. Angelo di a. 55, fu degente per 27 giorni dopo i quali morì con diagnosi di:

Neoplasma del lobo cerebellare destro.

Andamento termico: Apiretico.

Autopsia: Neoplasia del lobo cerebellare destro con spiccato idrocefalo interno. Neoplasma dell'ilo polmonare destro.

Reperto istologico: Il nodo polmonare è rappresentato da un connettivo fascicolato, fitto, a tendenza piuttosto sclerotica, e da masse di elementi cellulari, disposti un po' variamente a seconda dei punti: in alcuni punti sono file di elementi disposti lungo fessure linfatiche che risultano dalla loro presenza alquanto ampie e divaricate. Qui gli elementi partono dai margini stessi dei fasci, con aspetto di endoteli delle fessure stesse. Gli elementi sono alquanto polimorfi con dimensioni un po' varie, con forma resa meno riconoscibile dallo stato del protoplasma che non è mai abbondante e che è ora retratto, ora sfrangiato; in ogni modo gli elementi vanno da una forma rotondeggiante a una forma cubica, cilindrica, poligonale e sono tanto più polimorfi quanto più si allontanano dai margini del connettivo. In genere il nucleo è piuttosto grosso, spesso nucleolato, sempre riconoscibile, cosicchè non si ha in alcun punto aspetto di vera necrosi del tessuto. Si vedono nuclei frammentati, nuclei con inclusioni, ma non si riconoscono mitosi. Da questi punti di accumuli fessurali si passa ad accumuli più copiosi, in forma di veri nidi, occupati da masse di elementi, i quali però conservano quasi dovunque i caratteri anzidetti. Nell'interno di questi nidi, talora gli accumuli cellulari sembrano liberi, non appoggiati ad alcuno stroma; in altri invece si riconosce uno stroma fibrillare delicatissimo a cui gli elementi sono appoggiati e che anzi non di rado appare costituito dai prolungamenti stessi dei protoplasmi cellulari.

Vi sono dei tratti in cui gli elementi tendono più o meno diffusamente alla necrosi; si direbbe che prevalga una forma di necrosi secca in cui l'elemento va tutto rattrappendosi, impicciolendosi, perdendo la proprietà di colorarsi così nel nucleo come nel protoplasma. Anche lo stroma sembra in quei tratti subire eguali modificazioni. La massa neoplastica è direttamente vascolarizzata; i vasi vi sono di discreto volume per lo più a parete organizzata; in varii punti con rottura ed infiltrazione emorragica circoscritta.

La massa del tumore cerebellare è costituita da un connettivo piuttosto scarso, disposto a larghi anelli in cui sono ammassati elementi piuttosto piccoli alquanto polimorfi a nucleo grosso e ben tingibile e protoplasma piuttosto scarso; gli elementi ora sono tondeggianti, ora tendono al poliedrico, in qualche raro punto si riconoscono elementi più voluminosi a due o tre o più nuclei con l'aspetto delle cellule giganti tumorali. In genere nelle colorazioni col Van Gieson è possibile conoscere un connettivo fibrillare che partendo dagli anelli più vasti, penetra nell'interno e, nei punti meglio conservati, si vede far da sostegno alla massa degli elementi cellulari. Questo aspetto piuttosto uniforme del tumore cerebellare, riproduce quei punti del nodo polmonare in

cui la proliferazione cellulare sembra aver acquistato un aumento più intenso e più rapido.

Diagnosi istologica: Linfoendotelioma.

Caso VI. — C. Eugenio di a. 55, fu degente per 68 giorni dopo i quali morì con diagnosi:

Neoplasma del polmone destro (1).

Andamento termico: Sempre apiretico.

Autopsia: Sarcoma del polmone destro.

Reperto istologico. Il tessuto neoplastico è costituito in massima parte da piccole cellule rotonde, stipate in mezzo ad un tessuto fondamentale fibrillare, il quale in certe località addensa i suoi fasci in forma tale, da separare le masse cellulari neoplastiche in vari lobi. Le cellule neoplastiche sono talmente povere di alone protoplasmatico che sembrano costituite da nuclei nudi.

Sono rari gli elementi neoplastici binucleati, numerosissimi quelli con nuclei in carioressi o in varia fase di moltiplicazione. Per quanto l'enorme maggioranza delle cellule sia rotondeggiante, ve n'è qualcuna che tende alla forma fusata. Accade ciò specialmente in vicinanza delle pareti dei vasi, lungo le quali gli elementi si dispongono parallelamente alle fibre che costituiscono l'avventizia dei vasi stessi. Non esistono cellule giganti. E' anzi nota caratteristica della neoformazione l'uniformità del diametro degli elementi cellulari.

Sono vaste le zone nelle quali vi è perdita di colorabilità delle cellule ed in ispecie della loro massa nucleare; ed è caratteristico il fatto che in dette località rimane individualizzata ogni cellula, in modo da poterne riconoscere l'ombra; mentre all'opposto vi sono altri punti nei quali vi è completa dissoluzione cellulare con produzione di detrito polveroso.

In seno alle zone di necrosi persistono piccoli raggruppamenti cellulari ben tingibili che circondano a mo' di anello i vasi sanguigni.

Le linfoghiandole ilari, anche le più piccole sono in preda a metastasi sarcomatosa.

Diagnosi istologica: Sarcoma a piccole cellule rotonde.

Caso VII. — F. Vincenzo di anni 57, morì dopo circa sei mesi di degenza con diagnosi di:

Neoplasma del polmone destro.

Andamento termico. Sempre apiretico.

Autopsia. Tumore maligno a carattere massivo del mediastino superiore e nodulare sparso nei polmoni, pleura, coste, fegato e sterno.

Reperto istologico: Aspetto uniforme. Struttura alveolare. Stroma fascicolato piuttosto delicato qua e là infiltrato di linfociti. Nidi di cellule a tipo epiteliale a grosso nucleo, protoplasma in molta parte disfatto. Presenza di elementi molto voluminosi spesso polinucleari, alquanto polimorfi. Non si riscontrano mitosi; scarsi fatti degenerativi e necrotici. Vascolarizzazione piuttosto ricca. Assenza di emorragie.

Diagnosi istologica: Cancro alveolare.

Caso VIII. — S. Antonio, di anni 62, morì dopo quattro mesi di degenza, con diagnosi di:

Cancro dello stomaco.

Metastasi epatiche.

Andamento termico: Frequenti elevamenti di temperatura della durata di tre o quattro giorni a carattere irregolare, con massimi di elevazione pari a 38,2 seguiti da periodi di apiressia della durata di più giorni. (Tali eleva-

(1) Questo caso fu descritto dal dott. F. Sartorari: *Su di un caso di sarcoma primitivo del polmone*. Tumori, anno X, fasc. IV.

menti si producevano anche quando non esistevano nè versamenti addominali, nè toracici).

Autopsia: Cancro-cirrosi del fegato con scarsa idrope ascite, ed assenza di metastasi a distanza. Trombosi della porta all'ilo ed infiltrazione cancerina ilare con stenosi del dotto epatico.

Reperto istologico: Fegato con lesioni di cirrosi anulare molto spiccata e avanzata. Abbondanti nidi neoplastici interposti di netto carattere adeno-carcinomatoso. Sono costituiti da ammassi di cellule di volume vario, poligonali, per lo più a nucleo grosso vescicoloso, a protoplasma diffusamente e blandamente colorabile; molti contengono due o più nuclei. Si osservano forme non molto numerose di mitosi irregolari, asimmetriche. Gli elementi ora sono disposti entro al nido come zaffi pieni, ora e più spesso sono disposti in formazioni che arieggiano alla disposizione tubulare e qualche volta papillare. Per l'aspetto degli elementi e per il modo di distribuzione è da ritenersi con probabilità che il punto di partenza siano state le cellule epatiche.

Diagnosi istologica: Adeno-carcinoma primitivo del fegato.

Caso IX. — A. Giovanni, di anni 60, muore dopo 5 mesi di malattia con diagnosi di:

Neoplasma della pleura destra.

Andamento termico: Qualche fugace rialzo termico non oltrepassante i 38°.

Autopsia: Endotelioma della pleura destra con diffusione per contiguità al pericardio e metastasi epatiche.

Reperto istologico: Sezioni fatte attraverso la pleura neoplastica dove questa raggiungeva grosso spessore e invadeva diffusamente il connettivo sottopleurico, presentavano zone di ispessimento fibroso disseminato qua e là da sottili filoni neoplastici, e poi tratti dove la neoplasia assumeva l'aspetto di fitti addensamenti cellulari atipici. Nei primi si riconoscono lunghi spazii linfatici interfascicolari tappezzati da un endotelio abnormemente proliferato, con elementi voluminosi a grosso nucleo con netta tendenza alla stratificazione fino ad occludere il lume delle stesse vie linfatiche. Nei secondi tratti le formazioni cellulari sono molto più dense, più voluminose in mezzo ad un connettivo più scarso cosicchè finiscono per acquistare l'aspetto di nidi simili a quelli del cancro. Altre volte invece assumono aspetto tubulare od otricolare come fossero di origine adenomatosa.

Nelle metastasi epatiche l'aspetto del nido neoplastico assomiglia a quello di un adenocarcinoma o di un adenoma papillomatoso. Tuttavia si può dire che anche nelle metastasi si rivela l'origine delle vie linfatiche connettive, per il fatto che in qualche tratto si hanno come delle formazioni lacunari concamerate di aspetto linfoangectasico.

Dovunque la tendenza alla caseosi è scarsa. Gli elementi sono in generale ed estesamente bene conservati. Scarsi i fatti di cariolessi e di inclusioni nucleari. Scarsissime le mitosi irregolari.

Diagnosi istologica: Linfoangioendotelioma maligno partito dagli spazi linfatici della pleura.

Caso X. — B. Angelo, di anni 66, muore dopo circa sei mesi di degenza con diagnosi di:

Neoplasma dei gangli retroperitoneali con metastasi epatiche.

Andamento termico: Durante la degenza il paziente fu quasi sempre febbricitante. La curva termica era irregolare con dei massimi che solo una volta raggiunsero i 38,2; ordinariamente oscillante fra i 37 ed i 37,6. L'elevamento non era preceduto da brivido, nè si riscontrava nei varii organi alcun fatto capace di determinare la febbre.

Autopsia: Sarcoma dei gangli peripancreatici, metastatico nel fegato.

Reperto istologico: La massa del tumore è fatta da uno stroma connettivo abbastanza ricco e che tende ad organizzarsi e da una notevole ricchezza

di elementi cellulari a tipo allungato disposti molto spesso a filoni lungo i fasci connettivi. Gli elementi sono spesso voluminosi alquanto polimorfi; ora sono un po' appiattiti, allungati, quasi fusati; ora hanno la tendenza a farsi più grossi, poligonali, di aspetto quasi epiteliale. Per lo più la disposizione di questi elementi è quale si è descritta: seriale lungo i fasci connettivi; ma in qualche punto ha una qualche tendenza ad assumere l'aspetto quasi di formazioni ghiandoliformi disposte intorno a spazi vuoti di aspetto linfatico raggiungendo così nel complesso in quei punti, un aspetto di piccole formazioni linfoangioendoteliomatose. I nuclei cellulari sono voluminosi. Non è facile vederli in mitosi, ma piuttosto si scorgono frammentazioni nucleari atipiche e inclusioni. La vascolarizzazione è poco abbondante e fine, scarsa la reazione infiammatoria a tipo parvicellulare. Caratteri analoghi conservano le metastasi epatiche dove però si fanno maggiori gli accumuli cellulari, più sotto la tendenza all'aspetto ghiandoliforme e nidiforme.

Diagnosi istologica: Endotelioma maligno partito dalle vie linfatiche dei gangli retroperitoneali.

Caso XI. — B. Antonio di a. 52, fu degente per otto giorni, dopo i quali passò in divisione chirurgica III per essere operato di:

Neoplasma della II circonvoluzione frontale di sinistra (1). *Agrafia pura.*

Andamento termico: Sia durante la degenza all'ospedale che antecedentemente a casa, fu sempre apiretica.

Autopsia: Neoplasia della grandezza di un uovo di gallina, di aspetto grigiastro, del peso di 95 gr. sviluppatasi nella zona corrispondente alla prima e seconda circonvoluzione frontale di sinistra.

Reperto istologico: Il tumore ha struttura uniforme e mostra di esser costituito da uno stroma fascicolato, che interseca una quantità di formazioni a nido occupate da formazioni cellulari larghe, appiattite, disposte a strati concentrici a guisa di cipolla. Gli elementi cellulari colpiti ora in pieno ora in taglio, hanno tutto il carattere di elementi di aspetto epiteliale piatto, od endoteliale, per lo più ben conservati nel nucleo, con protoplasma tendente alla omogeneizzazione. Non si constatano mitosi nè emorragie, nè tendenza alla degenerazione. Lo stroma discretamente abbondante, ben vascolarizzato con vasi a pareti organizzate mostra molta tendenza alla organizzazione. — *Diagnosi istologica*: Fibro endotelioma partente dalla dura madre.

Caso XII. — V. Alessandro, di a. 64, fu degente per due mesi dopo i quali morì con diagnosi di:

Carcinoma gastrico.

Andamento termico: Frequenti movimenti febbrili con massimi di 37,6 interposti a periodi di apiressia. Al lobo superiore del polmone destro si ascoltano però rantoli a piccole bolle.

Autopsia: Cancro ulcerato del piloro con metastasi al lobo destro del fegato. Tubercolosi polmonare cronica a tipo fibroso dei lobi polmonari superiori.

Reperto istologico: Preparati fatti nello spessore della massa tumorale dimostrano una netta struttura a nidi con stroma discretamente ricco, in parte a connettivo fascicolato organizzato, in parte ancora giovane e fibrillare.

I nidi sono riempiti da ammassi di cellule le quali hanno in grande prevalenza un tipo nettamente cilindrico, in alcuni punti anche disposti linearmente in forma analoga al rivestimento dei tubuli ghiandolari dell'organo, in altri punti più polimorfi ed a masse cellulari compatte.

Gli elementi più atipici sono spesso voluminosi poligonali, bi- o trinucleati, ma sempre frammisti ad elementi prettamente cilindrici. In generale

(1) Questo caso fu illustrato dal dott. Sinicco per particolari note di: *Agrafia pura*. Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 1926.

la nutrizione del tumore è conservata; non si vedono nelle sezioni focolai necrotici, ma gli elementi cellulari hanno talora nucleo rigonfio vescicolare, in via di dissoluzione. Mitosi asimmetriche scarse.

Diagnosi istologica: Adeno-carcinoma a cellule cilindriche della mucosa gastrica.

Caso XIII. — M. Attilio, fu degente per circa 5 mesi, dopo i quali morì con diagnosi di:

Carcinoma gastrico.

Andamento termico: Qualche fugace rialzo termico oltre i 38,5 e qualche periodo febbrile della durata di cinque o sei giorni, a tipo irregolare, oltrepassante spesso i 38°.

Autopsia: Carcinoma ulcerato della pars pilorica dello stomaco diffondentesi lungo la grande curvatura, con metastasi al pancreas ed alla faccia inferiore del fegato. Qualche tubercolo ai polmoni.

Reperto istologico: Il tumore è costituito da conglomerati di formazioni ghiandolari di tipo tubulare, svasate, rivestite da epitelio ora cilindrico, ora cubico più o meno atipico con lume ampio. Queste formazioni sono fittamente addossate le une alle altre, comunicanti, spesso concamerate, talora col rivestimento epiteliale caduto nel centro dello spazio, in forma di membranelle ora lineari, ora stratificate. L'insieme della massa risulta fortemente atipica sotto la forma dell'adenoma maligno o dell'adeno carcinoma partito con grande probabilità dall'epitelio di rivestimento delle ghiandole peptiche.

Nel polmone si trovano una grande quantità di formazioni tubercolari, tipiche, tàlune giovani, follicolari, con cellula gigante centrale e masse epitelioidi, ed altre in caseificazione più o meno avanzata.

Diagnosi istologica: Adeno-carcinoma dello stomaco e tubercolosi del polmone in evoluzione.

Caso XIV. — L. Giuseppe, di a. 69, fu degente per circa 5 mesi, dopo i quali morì con diagnosi di:

Neoplasma del polmone.

Andamento termico: Frequenti periodi febbrili della durata di due o tre giorni, separati da intervalli di apiressia. La temperatura raggiunse talora i 39,2 ed in complesso mantenne un andamento intermittente, irregolare.

Autopsia: Cancro primitivo del bronco sinistro, largamente degenerato. Polmonite reattiva cronica.

Reperto istologico: In sezioni praticate attraverso i punti di passaggio fra tessuto polmonare e tessuto neoplastico, si scorgono elementi atipici dap prima isolati, di poi raggruppati linearmente con scarsissimo tessuto di sostegno. Gli elementi riproducono il tipo dell'epitelio piatto col protoplasma talora abbondante a nucleo piccolo, tal'altra protoplasma scarso e grosso nucleo. Gli elementi approfondendosi in zaffi tendono a costituire dei veri nidi, nei quali è ben evidente la disposizione a cipolla con elementi al centro in preda a cheratinizzazione, rilevata dalla poca colorazione del protoplasma e dalla scomparsa del nucleo. Qua e là vi sono fatti di abbondante necrosi. Scarse mitosi.

Diagnosi istologica: Cancro piatto, partito dagli strati profondi della mucosa bronchiale.

Caso XV. — D. Giuseppe, di a. 53, fu degente per circa un mese, dopo il quale morì con diagnosi di:

Carcinoma della cistifelia. Metastasi epatiche.

Andamento termico: Fu sempre apiretico.

Autopsia: Cancro della cistifelia con metastasi al parenchima ed all'ilo epatico.

Reperto istologico: Sezioni condotte attraverso le massette tumorali, mostrano che il neoplasma è dovunque costituito da allineamenti di cellule cubi-

che o cilindriche. Tali allineamenti regolari sono appoggiati direttamente ad un connettivo fascicolato piuttosto sottile, poco vascolarizzato. Queste disposizioni dove il nodo è molto sviluppato acquistano un aspetto areolare; in qualche punto le areole, tra loro comunicanti ampiamente, tendono ad acquistare un aspetto che si direbbe cavernoso. Frammisti agli elementi cellulari sopradescritti, si trovano di raro elementi più voluminosi, talora a più nuclei, talora con inclusioni. Si vedono spesso forme di picnosi, di frammentazioni nucleari e scarse mitosi irregolari. I nodi tolti da tessuto epatico, in parte sono direttamente a contatto col tessuto epatico, in parte sono circondati da un tessuto connettivo di aspetto sclerotico, infiltrato però anch'esso di file cellulari evidentemente neoplastiche.

In sezioni prese in corrispondenza dell'ilo, si ha un connettivo fitto fortemente infiltrato di elementi parvicellulari infiammatori riuniti anche a focolaio, mentre al di là di questo il connettivo stesso è infiltrato di formazioni lineari analoghe alle sopradescritte di carattere tumorale.

Diagnosi istologica: Cancro ad epitelio cilindrico partente dalla parete della cistifelia.

Caso XVI. — C. Giuseppina, fu degente per circa 2 mesi nella Divisione Med. II. per: *Megaesofago* (1). Operata in seguito di « divulsione strumentale del cardias » venne a morte.

Andamento termico: Sempre apiretica.

Autopsia: Megaesofago con infiltrazione cancerigna della parete esofagea.

Reperto istologico: Sezioni fatte in corrispondenza della superficie ulcerata dimostrano una vasta e profonda infiltrazione di carattere nettamente neoplastico. Vi è netta disposizione a nidi. Gli elementi conservano nella loro atipia il carattere originario di epiteli piatti, partenti però dagli strati più profondi come risulta dal volume dell'elemento relativamente non grande, dal nucleo grosso rispetto al volume dello stesso elemento, dall'aspetto midollare, per assenza di tendenza alla caseificazione del protoplasma e alla disposizione a cipolla. Numerose le mitosi asimmetriche, le frammentazioni e le polverizzazioni del nucleo; presenti, ma non copiosi, i fatti di necrosi e di caseosi del tessuto neoplastico.

Diagnosi istologica: Cancro ad epitelio piatto degli strati profondi della mucosa esofagea.

Caso XVII. — F. Giovanna, fu degente per 4 mesi, dopo i quali morì con diagnosi di:

Carcinoma dello stomaco, metastasi epatiche.

Andamento termico: Febbre irregolare con forti elevamenti oltre i 41. preceduti da brividi con alcuni rari periodi di pochi giorni di apiressia.

Autopsia: Cancro ulcerato dello stomaco. Metastasi epatiche.

Reperto istologico: Sezioni fatte attraverso il tumore, lo mostrano costituito da nidi di cellule cilindro-cubiche piccole, che qua e là ricordano bene il tipo ghiandolare da cui derivano. Lo stroma è discretamente abbondante poco vascolarizzato. Poco numerosi i punti di caseificazione. Presenza di mitosi asimmetriche, discretamente numerose. Le metastasi epatiche hanno vaste zone degenerative.

Diagnosi istologica: Adeno-carcinoma dello stomaco.

L'esame di questi 17 casi non ci concede troppa ricchezza di conchiusioni. Essi sono poco numerosi, e non concordi riguardo ai punti che ci interessano.

(1) G. Tizianello. *Un caso di Megaesofago*. Archivi Italiani di Laringologia, a. XLVI, fasc. 3

Perciò credo di trarne soltanto qualche punto di orientazione per utilizzare materiale avvenire.

I casi accompagnati da febbre furono 8.

Due di questi presentarono focolai di tubercolosi (12° e 13°) a cui poteva ascriversi la febbre. Negli altri, anche al tavolo anatomico non si presentò altra causa imputabile, che non fosse il tumore.

Un rapporto generico tra febbre e i vari tipi istologici dei tumori non risulta provato.

Infatti gli 8 casi accompagnati da febbre (47%) erano così distribuiti:

2 cancri a epit. piatto
4 adeno-carcinoma
2 endoteliomi.

Astraendo dai casi 12° e 13°, in cui si trattava di adeno-carcinomi in tubercolosi, in rapporto al totale dei vari tipi istologici, risulta:

cancri piatti	2 su 4	50%
adeno-carcinomi	2 su 4	50%
endoteliomi	2 su 4	50%
sarcomi	0 su 2	0%
cancri a epitelio cilindrico	0 su 1	0%
Totale	6 15	

L'attività di riproduzione delle cellule neoplastiche ha un suo indice nella presenza, più o meno abbondante, delle forme di scissione indiretta, a tipo più o meno regolare.

Nei miei 17 casi, 10 presentavano forme di mitosi, e 4 fra essi, le presentavano abbondanti.

Di questi 4 casi, 3 decorsero apiretici (casi 3°, 5°, 16°), 1 con febbri irregolari ma elevate sino a 41° (caso 17°). Degli altri 6, 5 furono febbricitanti (7°, 9°, 10°, 12°, 14°), 1 fu apiretico (15°).

Anche qui evidentemente non risultò provato un rapporto tra febbre e copia di mitosi.

E neppure tra gli estesi processi di caseosi e febbre: focolai più o meno vasti di caseificazione trovammo in 7 casi, dei quali 5 furono apiretici.

Noto in modo particolare che furono completamente apiretici 2 casi (5° e 6°) in cui la necrosi era a vasti focolai, e che all'incontro mancarono fatti necrotici in 2 casi (8° e 10°) che ebbero elevamenti febbrili, sopra il 38° o giornalieri (10°) o a periodi frequenti (1°, 8°).

Nè finalmente potei constatare un rapporto tra febbre e l'esistenza di metastasi più o meno numerose e vaste.

Però in 4 casi sui 6 febbrili e cioè nel 66,6%, esistevano metastasi; multiple in 2 casi, unica in 2 casi; in 2 casi febbrili non c'era traccia di metastasi.

Dall'osservazione quindi di tutti gli elementi che entrano a far parte dell'intima struttura dei tumori, e dal loro contemperamento non sembra si possano trarre elementi atti a stabilire un rapporto, un nesso tra la presenza di febbre ed il tipo istologico, e questo si può dire tanto per le forme carcinomatose quanto per le sarcomatose.

Sarebbe certo desiderabile di dedurre, dalle nozioni morfologiche che l'esame microscopico ci fornisce sulle cellule cancerigne, lo studio delle reazioni chimiche di cui esse sono sede, e di precisare con questo mezzo più intimamente le vicissitudini del loro funzionamento. Ma ciò non è che un desiderio; la chimica istologica non ci rivela che la materia già mortificata e dai mezzi d'indagine che essa ci fornisce non si può distinguere quanto spetta alle cellule cancerigne od al loro stroma; quanto spetta al processo cancerigno stesso e quanto ai processi degenerativi secondari e sopraggiunti.

BIBLIOGRAFIA.

1. Ascoli. Policlinico, Sez. prat., 1924, fasc. 14.
2. Aussard. Cit. da Bellelli.
3. Bellelli. Folia Medica, anno XI, n. 18, 1925.
4. Bird. Cit. da Pedrini.
5. Bobbio. *Appendice a* Ménétrier: «Il cancro». Utet, 1910.
6. Bull. Norsk. Mag. for Laegevidenskaben, Juin 1906. *De la fièvre dans les sarcomes.*
7. Carducci. Cit. da Bellelli.
8. Ferio. *Diagnosi clinica delle malattie interne.* Utet, vol. I, pag. 327.
9. Fischer. Cit. da Pedrini.
10 Freudweiler. Deut. Archiv f. Klin. Mediz., 1899, vol. LXIV, p. 544.
11. Gnudi. *La febbre nelle malattie epatiche.* Rivista critica di Clinica medica, 1902.
12. Hampeln. Zeits. f. Klin. Med., 1884, vol. XIII.
13. Hammer. Virchow's Archiv., 1894, vol. CXXXIV.
14. Kast. Jahrb. d. Hamburger Staatsanstalten, 1899, vol. I.
15. Israel. Deut. Med. Woch., 1896, e gen. 1910, pag. 57.
16. Maggia A. Pathologica, febbraio 1923.
17. Marchesini O. Bollettino delle Scienze mediche, dic. 1912.
18. Murchinsons. *Leçons sur les maladies du foie.* Paris, 1878.
19 Micheleau. Gazette Hebdomadaire des sciences medicales de Bordeaux, 1922.
20. Lucatello. Cit. de Bellelli.
21. Pedrini L. *Sulla febbre neoplastica.* Riforma Medica, 1917.
22. Puritz. Cit. da Bellelli.
23. Roncali. *I neoplasmi maligni.* Utet, 1911.
24. Wunderlich. *Manuale di termometria clinica.*

IV.

Clinica Medica Generale della R. Università di Torino

Direttore: Prof. F. Micheli.

Sul meccanismo della reazione iperglicemica.

Dott. Ruggero Moracchini.

Normalmente dopo introduzione di glucosio, la glicemia, la quale a digiuno offre una certa costanza ed oscilla in limiti abbastanza ristretti (0,08-0,11 mmgr. %) raggiunge i valori massimi dopo circa un'ora, un'ora e mezza per ritornare fra la seconda-terza ora alla norma ed anche al di sotto di essa. Tale iperglicemia alimentare o reazione iperglicemica è diversa a seconda delle differenti qualità di zucchero adoperate ed in parte anche della quantità, e ad essa può o non seguire glicosuria. Il tempo invece in cui il massimo di altezza della curva glicemica è raggiunto è individuale e costante (Barrenscheen e Eisler) e indipendente dalla quantità di glucosio adoperata che d'ordinario è di 1 gr. 1 1/2 per Kgm. di peso.

Il diverso comportamento della iperglicemia alimentare nei casi normali e patologici è stato largamente adoperato per svelare le minime alterazioni del ricambio idrocarbonato o quanto meno della glicoregolazione negli epatici, ipertiroidei, acromegalici e sopratutto per differenziare il diabete renale o normoglicemico da quello mellito.

Se all'inizio del suo uso clinico tutti gli Autori apparvero concordi nel mettere l'iperglicemia in stretta relazione colla quantità dello zucchero assorbito dall'intestino, che, condotto per mezzo della porta al fegato, non era stato immagazzinato e trattenuto sotto forma di glicogeno (v. Mering, Bleile, Bang, ecc.), la rapidissima comparsa della iperglicemia dopo la assunzione di glucosio (5'-10') e la relativa indipendenza dell'altezza di essa dal maggiore o minore quantitativo di zucchero introdotto, a qualche Autore (Umber, Rosemberg, Eisner e Forster, ecc.) ha fatto pensare che potesse esistere a base della iperglicemia un altro meccanismo, rappresentato dall'intervento di uno stimolo specifico del liquido introdotto, il quale si eserciterebbe per via sanguigna sui centri nervosi vegetativi o immediatamente dal duodeno sulla porta per mezzo di un increto del pancreas o dell'intestino tenue.

Secondo i primi autori il glucosio circolante sarebbe di origine esogena e quindi lo stesso introdotto nell'intestino, a giudizio degli ultimi invece di origine endogena e cioè epatica, poichè lo stimolo si eserciterebbe sopratutto su quel grande deposito di glicogeno che è il fegato, aumentando la glicolisi e la mobilizzazione. Secondo Ciaccio e Racchiusa lo stimolo alimentare capace di dare iperglicemia non sarebbe strettamente specifico, ma di ordine generico, perchè questa consegue pure alla introduzione di proteine non solo, ma anche a quella di un pasto psichico e persino di acido

cloridrico. I fautori dell'ipotesi della iperglicemia da stimolo si sono fatti in questi ultimi tempi assai numerosi.

Gruncke ed Hesse avendo trovato che la iperglicemia da glucosio raggiunge gli stessi valori di quella da adrenalina concludono che la introduzione di glucosio e di adrenalina agiscono nello stesso senso, con la sola differenza che al glucosio dovrebbe essere accordato un più grande valore stimolatore.

Niemayer discutendo sul meccanismo di azione della iperglicemia provocata tiene in gran conto il fattore stimolo per l'innalzamento della curva glicemica. Molto si occupa nella seconda parte della curva a iperglicemia avvenuta. A suo parere esiste una controregolazione in rapporto con ogni innalzamento del tasso glicemico sopra la norma che agisce da stimolo a livello dei centri nervosi, situati con probabilità nel bulbo, in prossimità del *globus pallidus* o del *nucleus periventricularis*, stimolo che ha per conseguenza un blocco del fegato da cui consegue una diminuzione od un arresto della immissione in circolo di glucosio da questo organo; contemporaneamente si ha un richiamo di glucosio nei tessuti dove in parte viene depositato sotto forma di glicogeno e dove in parte si trova presente sotto forma salina. I due meccanismi nello stesso grado concorrono a distruggere la iperglicemia e quando la reazione è esagerata a provocare la ipoglicemia.

Anche Haussler e Loewi sono favorevoli alla produzione endogena della iperglicemia alimentare. Essi considerano la questione alla luce delle loro nuove teorie sulla fissazione strutturale del glucosio. Avendo trovato nel dializzato di plasmi di individui normali, dopo carico di glucosio una sostanza capace di diminuire l'ordinaria assunzione di glucosio da parte di globuli rossi messi a contatto di una soluzione titolata di glucosio (sostanze che identificano con la glicemina di cui la proprietà essenziale è quella di dare iperglicemia e la cui secrezione è in istretto rapporto con la adrenalina) riconducono la reazione iperglicemica ad una produzione di glicemina da parte del fegato la quale avverrebbe in via riflessa o non, per la presenza di glucosio nello stomaco e nell'intestino. La iperglicemia alimentare sarebbe così dovuta ad una gliceminemia fisiologica da stimolo simpatico del fegato.

Hetenyi e Pogany cercano di sciogliere il nodo ricorrendo alla ergotamina di cui è nota la azione paralizzante sul simpatico (Moretti, Cesa-Bianchi, Hetenyi). La glicogenolisi epatica, la quale è in dipendenza diretta dello stimolo che si può esercitare in corrispondenza del sistema nervoso vegetativo, viene dalla ergotamina completamente arrestata. Poichè dunque per mezzo dell'ergotamina riescono nei normali ad evitare completamente la iperglicemia alimentare, credono di poter concludere per l'origine endogena del glucosio circolante.

Di quelli che ancora sono favorevoli alle vecchie concezioni citerò Hagedorn che crede che il fegato trattenga una parte dello zucchero assorbito attraverso la porta il quale viene più tardi ceduto ai tessuti, e che lasci passare l'altra parte nella grande circolazione. L'influenza dei tessuti sul decorso della reazione iperglicemica sarebbe della massima importanza, poichè il sangue trattenuto dalle cellule della periferia costituirebbero più della metà dello zucchero introdotto.

Gigon distingue due vie d'assorbimento del glucosio ingerito: una segue il dotto toracico ed il glucosio viene quindi a riversarsi nella circolazione

senza attraversare il fegato: l'altra la vena porta. Avendo trovato che il sangue della porta e quello delle vene sopraepatiche hanno lo stesso contenuto in glucosio crede che la prima sottrazione di glucosio dal sangue avvenga per opera dei tessuti, poscia anche per quella del fegato.

Per Condorelli il glucosio del sangue dopo la prova alimentare è pure di origine esogena; egli ammette che per la rapidità di assorbimento del glucosio da parte dell'intestino, al fegato giungano forti quantità di esso che non possono essere fissate del tutto: il glucosio che ha superato la barriera e attraverso le sovraepatiche si è riversato nel circolo generale (fase iperglicemizzante) può essere in secondo tempo fissato dal fegato ove giunge per mezzo della arteria epatica (fase ipoglicemizzante). Esprime la convinzione, derivante da esperienze su malati di fegato, nei quali ha trovato le stesse particolari modificazioni della curva glicemica sia che introducesse una identica quantità di glucosio per via endovenosa che per via enterica, che non si possa parlare di funzione glicopessica del fegato, sibbene di funzione glicoregolatrice.

Falta fa dipendere il meccanismo di regolazione della glicemia dalla insulina e dalla adrenalina che agiscono antagonisticamente. Per l'azione della insulina le cellule del corpo, diventate avide di zucchero, acquistano la proprietà di togliere zucchero dal sangue circolante, mentre il fegato viene bloccato nella sua funzione glicogenolitica. L'adrenalina per contro determina una mobilizzazione dello zucchero dal fegato. Ogni iperglicemia provoca un aumento automatico della secrezione insulinica e ogni ipoglicemia un aumento automatico della secrezione adrenalinica.

Cesa-Bianchi, pur non entrando nell'intimo meccanismo della iperglicemia alimentare sembra propendere per l'origine esogena del glucosio: ammette che la conservazione del normale tasso glicemico è sotto l'influenza di due complessi ormonici antagonisti: uno inibitore della glicogenolisi e forse della glicolisi, l'altro invece eccitatore della glicogenolisi; ipoglicemizzante il primo, iperglicemizzante il secondo, in dipendenza del pancreas, delle paratiroidi e forse delle ghiandole sessuali quello, dei surreni della tiroide e dell'ipofisi questo.

Barrenscheen e Eisler distinguono nella prima parte della curva glicemica alimentare (fase ascendente) due innalzamenti i quali corrisponderebbero a due specie di zucchero: quello di assorbimento e quello di assimilazione; il primo di origine endogena, il secondo di origine esogena. La prima elevazione sarebbe dovuta all'azione iperglicemizzante dell'insulina (Mueller e Petersen) o pure ad un'azione riflessa per stimolo dello zucchero sul sistema nervoso vegetativo. La seconda elevazione sarebbe in rapporto col passaggio in circolo del glucosio introdotto.

Secondo Pollak nell'organismo e più precisamente nel fegato esiste uno speciale meccanismo regolatore per il quale lo zucchero, assorbito e portato col sangue portale ad esso, rapidamente viene trattenuto e non giunge alla circolazione periferica. Questa specie di sbarramento che non è mai completamente presente in condizioni normali, può essere aperto in tutto od in parte dalla atropina e dall'adrenalina; sembrerebbe dipendere quindi dal *tono* del sistema nervoso vegetativo nel fegato se passa o no zucchero attraverso la barriera epatica.

Tale autore distingue nella curva di iperglicemia alimentare due fasi:

l'una iperglicemica dovuta all'assorbimento dello zucchero dall'intestino il quale dopo essere passato attraverso il fegato, dove è trattenuto in parte per il tono alto del sistema nervoso vegetativo viene immesso nella circolazione generale. (Questa prima fase può essere evitata per azione dell'ergotamina che paralizza il tono del simpatico e quindi apre le porte all'immagazzinamento del glucosio nel fegato);

l'altra di diminuzione della iperglicemia e di comparsa di ipoglicemia, in rapporto con la entrata in circolo di insulina per stimolo della iperglicemia sul vago e quindi attraverso questo sul pancreas, oppure per azione diretta su questo organo di un possibile increto liberato dalle cellule della mucosa intestinale in presenza del glucosio introdotto e riversato nel sangue. (Questa seconda fase può essere influenzata dalla vagotonia o dalla paralisi del parasimpatico con l'atropina, i quali interventi inibiscono la produzione di insulina (La Barre, Loewi, ecc.).

L'associazione ergotamina-atropina avrebbe la massima influenza sulla modificazione della curva glicemica, la prima aprendo il deposito epatico al glucosio di origine esogena che arriva al fegato per mezzo della porta; la seconda diminuendo la produzione di insulina, che già pel mancato stimolo dell'iperglicemia non avvenuta a causa dell'ergotamina è stata scarsa, per il blocco del vago che ad essa consegue, il quale più non stimolerebbe il pancreas alla secrezione interna.

*
* *

In due casi di malati di fegato, l'uno affetto da una forma assai probabile di aplasia delle sovraepatiche e l'altro da cirrosi di Laennec in periodo ascitico, nei quali era straordinariamente sviluppato il circolo collaterale paraombellicale, per consiglio del mio illustre Maestro prof. Micheli, ho seguito le variazioni della curva glicemica contemporaneamente in due distretti venosi: in quello collaterale delle vene ombellicali e in quello delle vene del gomito, essendoci parso di qualche interesse il paragone delle due curve e sembrato che i risultati qualche cosa potessero aggiungere eventualmente alla comprensione del determinismo della reazione iperglicemica.

Infatti, poichè le vene paraombellicali sono in comunicazione con la vena porta e si anastomizzano con radici venose tributarie della vena cava inferiore e superiore e poichè il sangue portale nei casi speciali trova ostacolo al libero passaggio attraverso il fegato, era ed è lecito supporre che in parte almeno il sangue di questi tronchi ombellicali corrisponde a quello del sistema portale prima di aver attraversato il fegato. In parte naturalmente, perchè sia che l'ostacolo dal passaggio del sangue attraverso il fegato sia localizzato a livello dei vasi interlobulari della porta e dei capillari portali, sia, e a maggior ragione, che sia posto a livello delle vene sovraepatiche non è dubbio che nelle vene paraombellicali al sangue portale sia mescolato in una misura che non è facilmente precisabile del sangue refluo del fegato. Comunque tali vicende all'infuori di ogni considerazione teorica ci sono parse degne di essere eseguite tanto più che cosifatte indagini avevano sugli esperimenti praticati in animali per determinare il contenuto in glu-

cosio del sangue portale e delle vene epatiche, il grande vantaggio della mancanza di ogni intervento chirurgico, per sè stesso capace di dare modificazioni e di alterare il normale funzionamento della glicoregolazione. Il metodo per la glicemia adoperato è stato quello di Folin e le determinazioni, praticate su campioni prelevati con speciale attenzione nello stesso preciso momento dai due distretti vascolari, sono state fatte su 1 cc. di sangue.

Nei due pazienti in questione sebbene il fegato fosse ingrossato ed alterato nelle sue funzioni principali, il ricambio degli idrati di carbonio sembrò essere poco compromesso, non essendo comparsa glicosuria in alcuno di essi dopo i 100 cc. di glucosio: il decorso della curva glicemica apparve invece assai modificato sia per l'aumento della iperglicemia che per la sua durata.

Dalle Tabelle riprodotte si può osservare il differente decorso delle curve glicemiche.

Dopo 100 gr. di glucosio *per os* (Tabella I) (Curva 3ª), la differenza tra la glicemia delle vene paraombellicali e quella delle vene del gomito si elevò a 36 mgr. dopo mezz'ora, raggiunse un massimo di 50 mmgr. dopo un'ora per discendere a soli 12 mgr. alla 3ª ora.

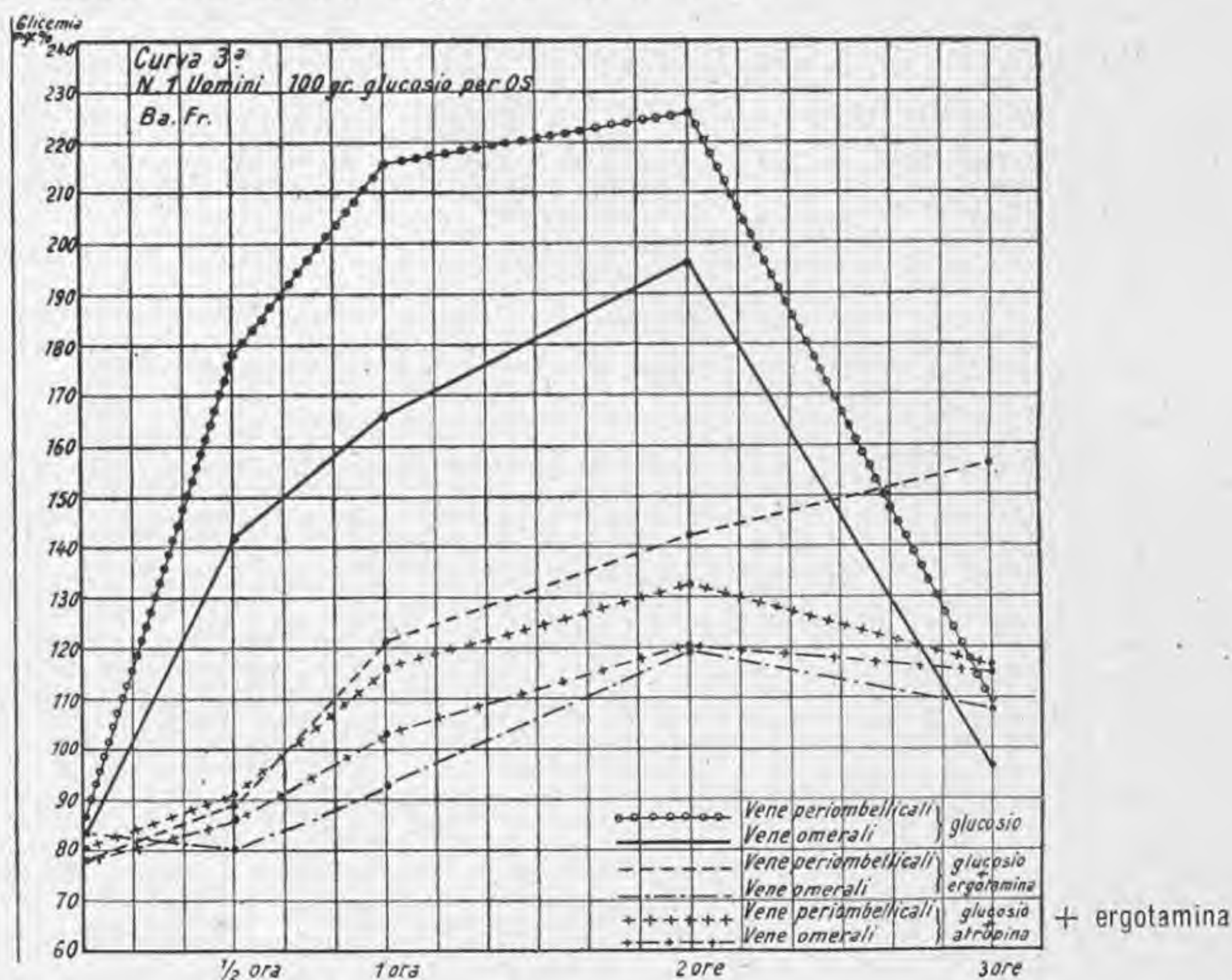



TABELLA I.

Ba. Fr. — *Curva glicemica con 100 gr. glucosio + 250* H_2O.

	Vene paraombellicali Glicemia mgr. %	Vene omerali Glicemia mgr. %	Diff. paraomb.-omer.	Orine
A digiuno	085	083	+ 3	
Dopo 1/2 ora	178	142	+ 36	30 cc. ass.
» 1 »	216	166	+ 50	25 » »
» 2 ore	226	196	+ 30	10 » »
» 3 »	108	096	+ 12	22 » »

Ripetute le curve con soli 50 gr. di glucosio e ravvicinate fra di loro le singole prese di sangue (ogni 10') in modo da cogliere il momento preciso dell'inizio dell'assorbimento ho potuto constatare che questo si verifica poco

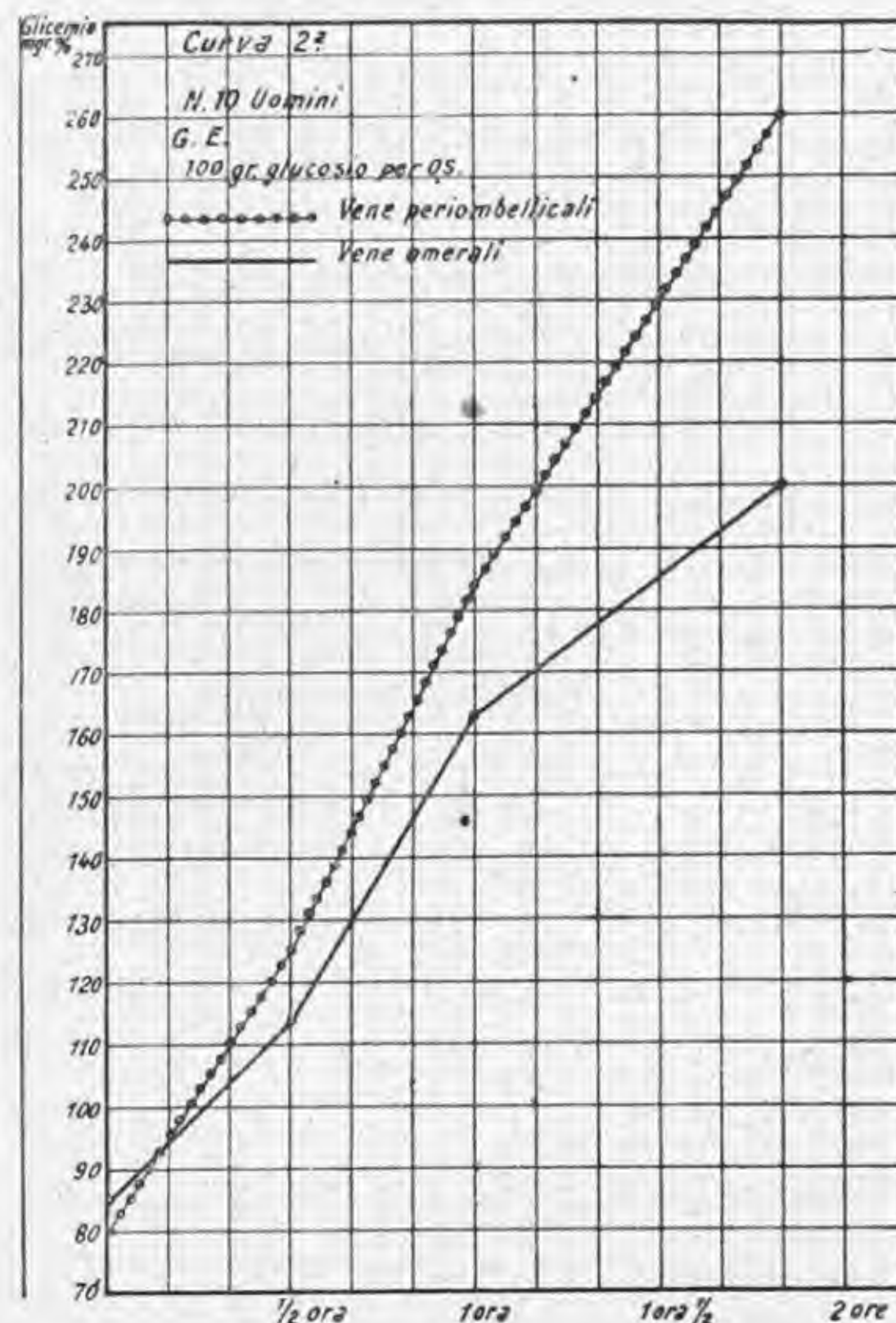
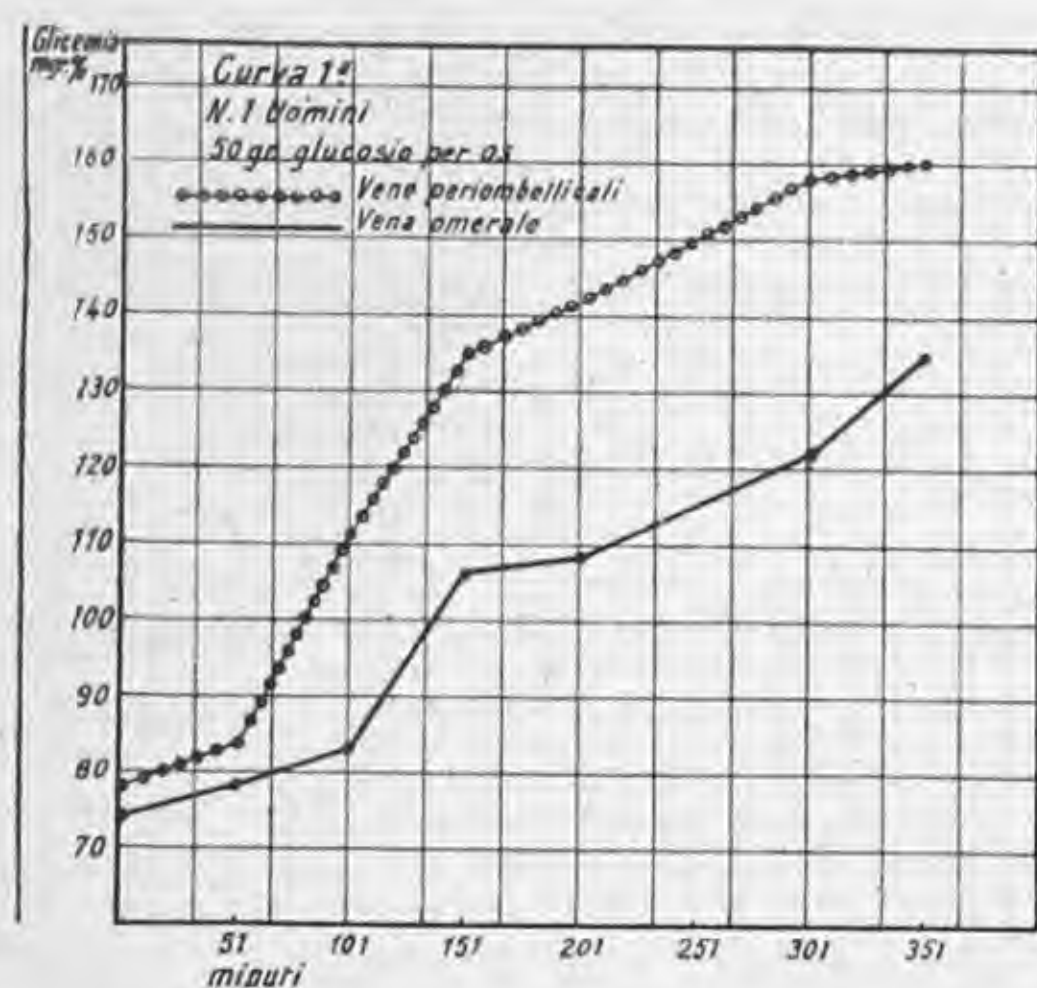
prima dei 10 minuti; infatti la differenza fra i due campioni di sangue prelevati è già dopo questo spazio di tempo di 28 mmgr. e raggiunge di nuovo i 36 mgr. dopo 1/2 ora. Dopo tale periodo di tempo dunque sia con 50 che con 100 gr. di glucosio il tasso glicemico delle vene paraombellicali superò quello delle omerali della stessa quantità di glucosio (36 mgr.).

TABELLA II.

Curva glicemica con 50 gr. glucosio in 150 H_2O.

	Vene paraombellicali Glicemia mgr. %	Vene omerali Glicemia mgr. %	Orine Diff. paraomb.-omer.
A digiuno	78	74	+ 4
Dopo 5′	84	78	+ 6
» 10′	111	83	+ 28
» 15′	135	106	+ 29
» 20′	142	108	+ 34
» 30′	158	122	+ 36
» 35′	160	135	+ 25

La curva eseguita con soli 50 gr. di glucosio ci mostra un elevamento della glicemia nelle vene paraombellicali, quando ancora nella circolazione generale il glucosio non ha variato sensibilmente dai suoi valori di partenza: l'aumento nelle omerali è seguito a poca distanza di tempo (5-10 minuti) mantenendosi sempre al di sotto di quello delle paraombellicali di diecine di mgr. (Curva 1ª).

Nel secondo caso (cirrosi di Laennec con ascite) nel quale purtroppo per l'aggravarsi della malattia, che ha condotto a morte il paziente, non ho potuto nei giorni seguenti ripetere prove, 100 gr. di glucosio *per os*, hanno elevato pure il tasso glicemico delle vene paraombellicali in misura molto più marcata che nelle vene del gomito. La differenza ha raggiunto dopo un'ora e mezza i 60 mgr. (Curva 2ª).

G. E. — *100 gr. glucosio + 150 H_2O (Cirrosi con ascite).*

	Vene paraombellicali Glicemia mgr. %	Vene omerali Glicemia mgr. %	Orine Diff. paraomb.-omer.
A digiuno	080	085	— 5
Dopo 1/2 ora	125	114	+ 11
» 1 »	184	163	+ 21
» 1 » e 1/2	260	200	+ 60

Nel primo caso mi è stato possibile provare in quale modo l'ergotamina modificasse la reazione iperglicemica ed ho iniettato quindi 10 minuti prima dell'assunzione di glucosio 0,5 mgr. di ergotamina, la cui azione massima cade secondo Hetenyi e Pogany, Moretti, ecc. a un'ora circa dall'iniezione. La modificazione è stata più che chiara (Tabella III); la curva delle vene omerali è risultata fortemente abbassata in paragone di quella ottenuta col solo glucosio; l'iperglicemia però raggiungeva ancora in corrispondenza della 2ª ora un'altezza superiore di 38 mgr. ai valori della glicemia a digiuno.

TABELLA III.

Curva glicemica con 100 gr. glucosio + 250 H_2O + 0,5 mgr. ergotamina.

	Vene paraombellicali Glicemia mgr. %	Vene omerali Glicemia mgr. %	Orine Diff. paraomb.-omer.	
A digiuno	078	083	— 5	
Dopo 1/2 ora	089	080	+ 9	50 cc. ass.
» 1 »	121	094	+ 27	30 » »
» 2 ore	142	119	+ 23	50 » »
» 3 »	156	108	+ 48	180 » »

Vomito dopo la 3ª ora.

Anche l'andamento della curva di reazione glicemica delle vene paraombellicali è stato influenzato ma in modo meno evidente e più particolare. L'aumento della glicemia scarso dopo 1/2 ora (10 mgr. circa) si è fatto man mano più intenso, e la differenza fra valori ottenuti e valori di partenza si è fatta più sensibile così che dopo un'ora raggiungeva i 38 mgr., dopo 2 ore 58 mgr., dopo 3 ore i 78 mgr. Così mentre alla 3ª ora col solo glucosio la glicemia già aveva raggiunto tasso quasi normale (108 mgr. %) ad egual distanza di tempo con glucosio ed ergotamina persisteva iperglicemia (156 mgr. %). (Curva 3ª).

Veramente questo comportamento nelle vene paraombellicali ci ha un poco sorpresi: la cosa più ovvia da attendersi era quella di una influenza assai scarsa dell'ergotamina sul loro sangue: infatti, se è vero che questa agisce paralizzando il simpatico (e su questo sono d'accordo quasi tutti gli Autori) e che la sua massima azione si esplica sul fegato o per aumento della sintesi del glicogeno o per diminuzione della mobilizzazione del glucosio, è naturale che si sia ottenuta una deviazione della reazione iperglicemica nelle vene omerali. È invece poco comprensibile che la curva della iperglicemia alimentare sia risultata variata anche nelle vene paraombellicali, nel concetto, si intende, che il sangue di esse sia in gran parte sangue portale (che attraverso il fegato ancora ha da passare). Forse è qui da invocare il fat-

tore assorbimento del tubo gastro-intestinale che presumibilmente deve aver giuocato qualche parte nel nostro caso.

Che l'ergotamina agisca anche sul simpatico intestinale è noto. Kaufmann e Kalk hanno assodato che essa determina la cessazione completa della peristalsi e che il piloro per la sua azione si chiude spasticamente. Mikuliciec ha trovato una diversità di assorbimento dopo l'uso di ergotamina e Pollak in animali da esperimento due ore dopo l'introduzione di glucosio ha riscontrato nello stomaco una quantità di questo tre volte maggiore nei soggetti ergotaminizzati in paragone con quelli normali. Inoltre l'autopsia di detti animali ha dimostrato una forte anemia di tutto quanto il tratto intestinale. Però Hetenyi, Pollak e Grunke nei loro ammalati hanno visto persistere l'azione dell'ergotamina anche dopo l'introduzione di glucosio nel tenue con la sonda. Ciononostante è da osservare che anche se lo stomaco è stato messo fuori causa, questo non vuol dire che l'assorbimento nell'intestino sia avvenuto normalmente.

Debbo notare inoltre che nei due giorni in cui è stata iniettata ergotamina l'A. ha avuto vomito di liquido (50-80 gr.) contenente glucosio, la prima volta dopo la 3ª ora, l'altra dopo la seconda.

L'ostacolato passaggio della soluzione di glucosio dallo stomaco in duodeno e il deficiente assorbimento di esso nell'intestino potrebbero spiegare il ritardo nell'innalzamento della curva glicemica nel nostro caso ed il più debole decorso di essa anche nel sangue delle paraombellicali.

D'altro canto, come dicevo, le condizioni sono qui assai più complesse che nelle ricerche sperimentali, per l'aggiungersi di sangue refluo dal fegato al sangue portale, cosicchè di questo bisogna pure tener conto.

Ho voluto poi saggiare quale fosse il comportamento della glicemia nelle vene paraombellicali in paragone con quello delle omerali dopo l'iniezione endovenosa di glucosio con o senza ergotamina. Ho seguito le modalità di Hetenyi e Pogany ed ho usato una soluzione di glucosio al 40 % preparata di fresco ed ho iniettato 15 gr. di glucosio in due minuti primi. Le determinazioni sono state fatte ogni dieci minuti. Le due curve hanno avuto un decorso così simile da potersi sovrapporre. Iniettato 0,5 mgr. di Ergotamina 30' avanti il glucosio vi è stata una diminuzione dei valori della glicemia in meno, in confronto con quelli del glucosio senza ergotamina. (Curva 4ª).

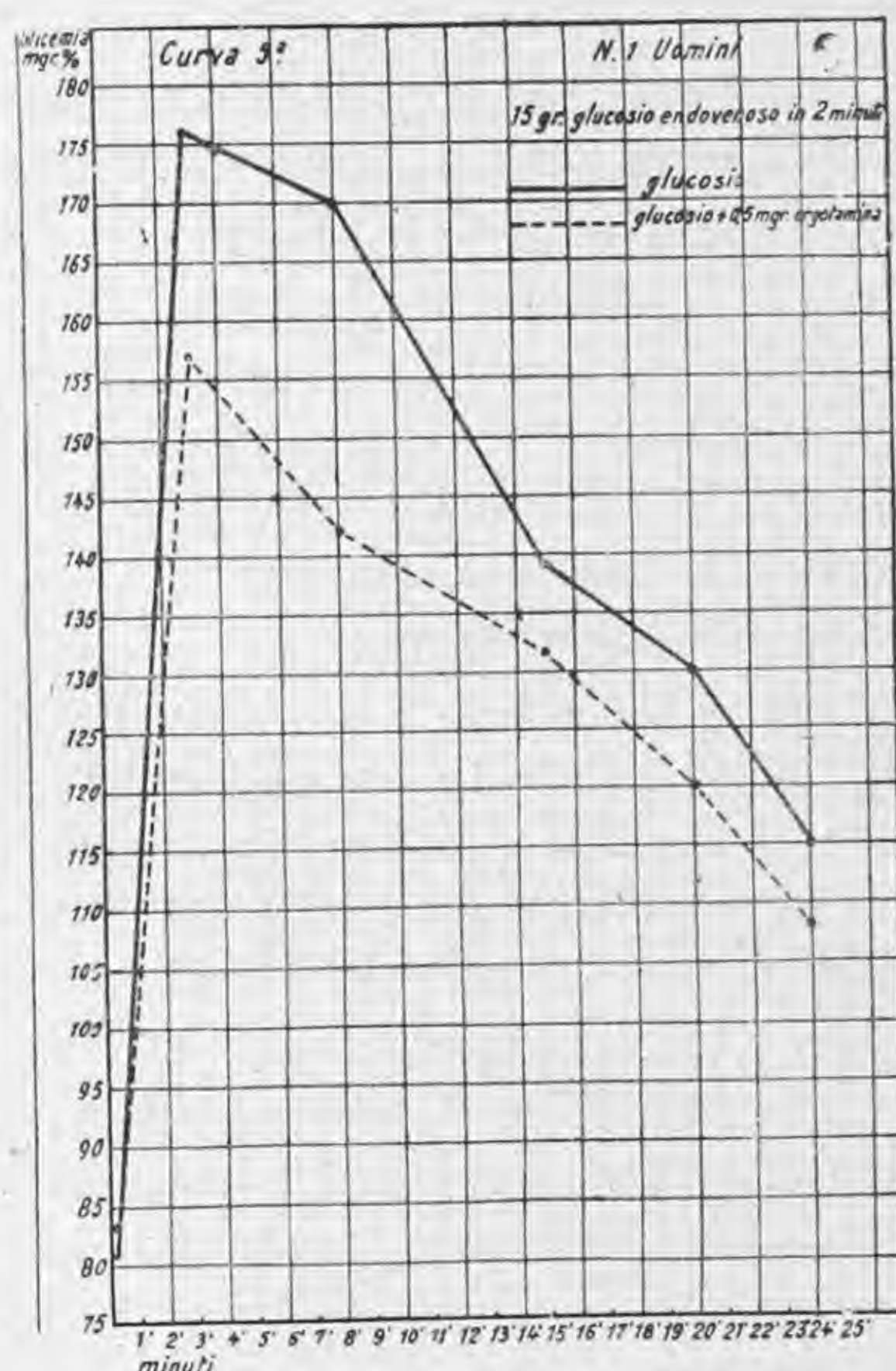
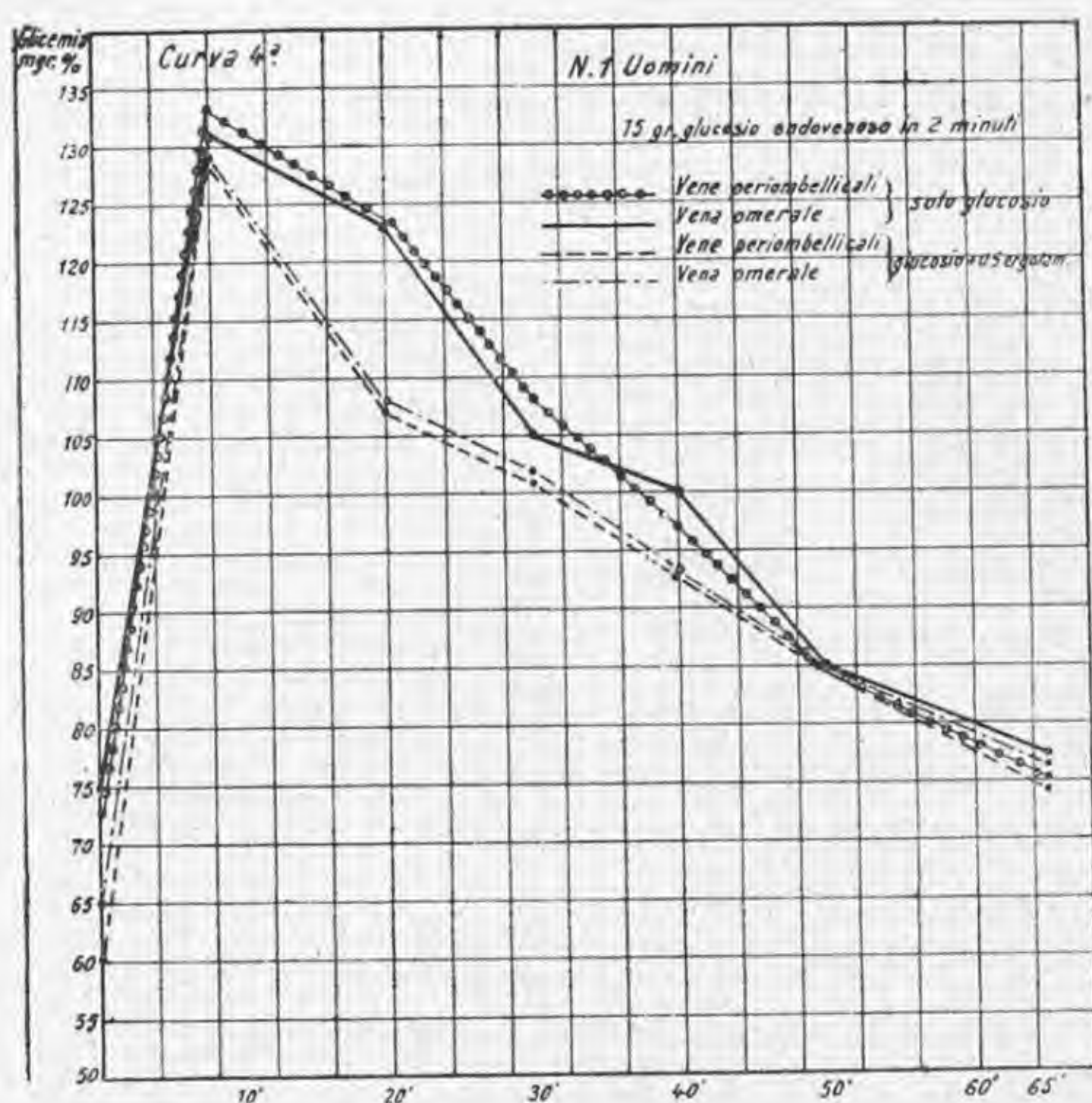
TABELLA IV.

15 gr. glucosio endovenoso al 40 % in 2 minuti.

	Vene paraombellicali Glicemia mgr. %	Vene omerali Glicemia mgr. %	Orine Diff. paraomb.-omer.
A digiuno	073	075	— 2
Dopo 8'	133	131	+ 2
» 20'	123	123	— 0
» 30'	108	105	+ 3
» 40'	097	100	+ 3
» 50'	085	085	— 0
» 65'	075	077	— 2

TABELLA V.

15 gr. glucosio endovenoso al 40 % in 2 minuti + 0,5 mgr. ergotamina iniettata 30 minuti prima.

	Vene paraombellicali Glicemia mgr. %	Vene omerali Glicemia mgr. %	Orine Diff. paraomb.-omer.
A digiuno	062	065	— 3
Dopo 8′	129	129	— 0
» 20′	107	108	— 1
» 30′	101	102	— 1
» 40′	093	093	— 0
» 50′	085	085	— 0
» 65′	074	076	— 2

Il contenuto glicemico delle vene paraombellicali e omerali anche in questa seconda prova non ha mostrato variazioni di sorta e le due curve risultano sovrapponibili. All'iniezione di glucosio endovenoso non è seguita glicosuria. Dubitando che una cura insulinica a piccole dosi (10 U. giornaliere), iniziata dall'ammalato prima delle ricerche con glucosio endovenoso, avesse potuto modificare l'andamento della curva, ho ripetuto i dosaggi col solo glucosio e con ergotamina, dopo che l'a. aveva abbandonata la cura da una ventina di giorni, questa volta limitandomi al sangue prelevato dalle vene omerali (Curva 5ª).

I risultati sono fondamentalmente gli stessi ottenuti la prima volta: solo l'elevazione glicemica è stata un po' maggiore e più spiccata è stata l'influenza della ergotamina sulla curva, essendosi la glicemia abbassata dopo di essa di 28 mgr.

TABELLA VI.

15 gr. glucosio endovenoso al 40 % in 2 minuti.

	Vene omerali Senza ergotamina	Con ergotamina
A digiuno	83	81
Dopo 3′	176	150
» 8′	169	135
» 13′	135	130
» 20′	130	115
» 25′	120	104

In contrapposto con quanto hanno trovato Hetenyi e Pogany, che dopo l'ergotamina hanno visto aumentata e prolungata la iperglicemia dovuta ad iniezione endovenosa di glucosio, nel nostro caso l'ergotamina ha mostrato un'azione ipoglicemizzante del tipo di quella che si constata dopo l'introduzione di glucosio *per os* e ergotamina, sebbene molto più attenuata. Questo fatto a nostro avviso, dimostra che delle due probabili azioni dell'ergotamina sul fegato: glicogenosintetica e blocco delle glicogenolisi, la prima è forse quella più probabile: ciò che concorda con le vedute di Pollak.

È ovvio che iniettando il glucosio per via endovenosa la parte che giuoca il fegato nella rapida scomparsa della iperglicemia, deve essere di minore importanza arrivando ad esso solo modica quantità di sangue per mezzo delle arterie (Condorelli): è invece di grande importanza e preponderante quella dovuta ai tessuti (Gigon). Non è da escludere quindi che l'azione dell'ergotamina oltre che sul fegato si faccia risentire anche sui tessuti.

La iniezione di ergotamina associata con la atropina non ha modificato di molto le curve ottenute con la sola ergotamina (Curva 3ª).

TABELLA VII.

100 gr. di glucosio in 250 cc. H_2O + 0,5 mgr. ergotamina + 1/2 mgr. d'atropina.

	Vene paraombellicali Glicemia mgr. %	Vene omerali Glicemia mgr. %	Orine Diff. paraomb.-omer.
A digiuno	080	078	— 2
Dopo 1/2 ora	086	086	— 0
» 1 »	116	103	+ 13
» 2 ore	133	120	+ 13
» 3 »	117	116	— 1

Si è potuto constatare anche in questa prova, avendo eseguito determinazioni parallele nei soliti distretti venosi, che la differenza fra le due curve era ancora minore di quelle precedenti, i valori più alti ottenendosi sempre nel sangue delle vene paraombellicali. L'atropina avrebbe dovuto far risentire la sua azione elettivamente sopra la seconda parte della curva per una diminuzione della immissione in circolo di insulina consecutiva alla paralisi vagale (La Barre), ma poichè non è il vago la sola via di stimolo alla produzione di insulina, si può credere che nel nostro caso abbia agito in preponderanza l'altro fattore dovuto all'increto che si libera nel momento dell'assorbimento del glucosio a livello delle cellule dell'intestino, increto che agisce direttamente sul pancreas (Pollak).

Se si paragona ora l'andamento delle curve ottenute con glucosio er-

gotamina e atropina con quello delle curve col solo glucosio, si osserva che il distacco è molto profondo non solo pel sangue delle vene omerali, il che è facilmente comprensibile, ma anche per quello delle vene paraombellicali. A chiarificazione della modificazione avvenuta in queste ultime oltre il difettoso assorbimento del glucosio da parte della mucosa intestinale bisogna ammettere altre cause, fra le quali non trascurabile, quella di un impoverimento in glucosio del sangue che in parte refluisce dal fegato, in virtù della ostacolata circolazione intraepatica, per azione dell'ergotamina che colla paralisi del *tono* simpatico, che normalmente inibisce la glicogenosintesi, facilita il depositarsi del glucosio stesso sotto forma di glicogeno.

Ed ora qualche riservato commento possiamo aggiungere allo studio dei nostri due casi.

La grande differenza del contenuto in glucosio delle vene paraombellicali in confronto con quello delle vene omerali (50-60 mgr.) differenza ancora presente, sebbene in minor grado, dopo glucosio e ergotamina, glucosio ergotamina e atropina, e l'anticipo del suo innalzamento, dimostrano con una certa verosimiglianza come l'assorbimento di glucosio da parte della mucosa intestinale abbia una parte preponderante nel determinismo della prima fase (iperglicemica) della reazione alimentare al glucosio.

D'altra parte se vera fosse l'ipotesi della iperglicemia da puro stimolo e quindi fosse endogena l'origine del glucosio, non si comprenderebbe come la glicosuria che consegue l'ingestione di una determinata qualità di glucosio sia costituita da zucchero della stessa qualità introdotta. Inoltre parrebbe strano, come dice Pollak, che il fegato da una parte immagazzinasse glucosio e dall'altra lo cedesse. Ci sarebbe poi da domandarsi come mai nei malati di fegato, in cui ordinariamente esiste una ipoglicemia a digiuno (Mann e Magath) quale espressione di scarse riserve di glicogeno, la curva abbia un andamento tanto elevato e duraturo: può il semplice stimolo nervoso mobilizzare tanto glucosio da un organo così impoverito e che perciò dovrebbe cederlo con difficoltà? Parrebbe di no. Esperienze su animali resi poveri di glicogeno con dieta carenzata, dimostrano (Pollak) che l'iperglicemia alimentare in essi supera in altezza e durata quella di animali normali di controllo. Donde deriva tale glucosio?

Riassumendo possiamo dire che nel determinismo della reazione iperglicemica e più precisamente della prima fase di elevazione, l'assorbimento dello zucchero dall'intestino è quello che provoca per gran parte l'iperglicemia. Non è da escludere che sebbene di poco valore, agisca in minor grado lo stimolo specifico del glucosio introdotto sul sistema nervoso vegetativo.

La seconda fase, di ipoglicemia, è in stretta dipendenza colla produzione di insulina, secondaria all'iperglicemia, e forse alla produzione di uno speciale increto che si libera dalle cellule della mucosa intestinale per stimolo del glucosio, increto che agisce direttamente sul pancreas.

BIBLIOGRAFIA.

Barrenscheen e Eisler. Biochem. Zeitschr., Bd. 173, H. 1/3, 1926.
Bertram F. Nau Lhuie-Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm., Bd. 115, H. 5/6, 1926.
Cesa Bianchi D. Rassegna Clinica Scientifica, 15-8-1928.
Ciaccio e Racchiusa. Boll. Soc. Biol. Sper., vol. I, n. 1, 1926.
Clark. Journ. of Phys., Bd. 53, H. 6, 1925.

CONDORELLI L. Policlinico, Sez. medica, 1-5-1926.
EISNER e FORSTER. Berl. Klin. Woch., 1921.
FALTA. Wien. Klin. Woch., I, n. 36, 1928.
GIGON. Zeitschr. f. Klin. Med., Bd. 101, 1925.
GRUNKE e HESSE. Zeitschr. f. d. ges. exper. Med., Bd. 54, H. 3/4, 1927.
HETENYI e POGANY. Klinische Woch., H. 7, n. 9, 1928.
LA BARRE. Comptes-rendus d. la Soc. de Biol., Bd. 96, 3, 27.
LOEWI O. Klin. Woch., f. 6, n. 46, 1927.
MAHLER e RISKAWY. Med. Klin., 1926, pag. 1147.
MORETTI E. Boll. O. P. Poliambulanze G. Ronzoni, a. 1, fasc. III, 1927.
ID. Comptes-rendus de la Soc. de Biol., 97, 2-7-27.
NYMEYER. Zeitschr. f. Klin. Med., Bd. 98, 1924.
POLLAK. Klin. Woch., H. 6, n. 41, 1927.
ID. Erg. d. inn. Med. u. Kinderh., 1925.
STAUB. Zeitschr. f. Klin. Med., Bd. 194.
ZUNZ e LA BARRE. Comptes-rendus de la Soc. de Biol., 1927, pag. 1400.

RIASSUNTO.

In due ammalati, in cui è presente un evidente circolo collaterale paraombellicale, vengono eseguite curve glicemiche, *per os* e per via endovenosa dopo glucosio, glucosio e ergotamina, glucosio ergotamina e atropina nello stesso preciso momento sia nelle vene paraombellicali che nelle vene omerali. La cospicua differenza di contenuto in glucosio fra vene paraombellicali e omerali, presente sebbene in minor grado anche dopo i predetti medicamenti, parla a giudizio dell'A. per la genesi esogena dell'iperglicemia alimentare.

V.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal Prof. V. ASCOLI.

Sulla presunta azione iperglicemizzante della tripsina.

Dott. R. CARUSI, assistente volontario.

La scoperta dell'insulina, oltre al vantaggio che ha portato nella cura del diabete mellito, e specialmente del coma diabetico, ha prospettato altri problemi biologici, che hanno relazione con la funzione pancreatica, e soprattutto i rapporti che esistono tra secrezione interna ed esterna pancreatica.

Sin dal 1890 s'era osservato, sia mercè ricerche sperimentali, sia con osservazioni cliniche, che alla parte insulare del pancreas spettava la funzione secretrice di una sostanza a carattere ipoglicemizzante.

Ogni tentativo di isolare tale sostanza era stata però frustrata dalla presenza degli altri fermenti pancreatici, ed in special modo dalla tripsina, la quale, per la sua natura proteolitica, agiva sull'estratto insulare, inattivandone la sua azione ipoglicemizzante.

Banting e Best per la prima volta riuscirono ad isolare l'insulina, dopo

averla liberata dal contatto degli altri fermenti pancreatici e dall'ambiente alcalino, il quale inattiva l'estratto delle isole di Langerhans.

Durante le loro ricerche Banting e Best poterono così stabilire che l'insulina a contatto con la tripsina perdeva la sua azione ipoglicemizzante. Tale affermazione fu confermata da Waldo e Shoule, da Dudley, Witzemann e Livshs, i quali poterono stabilire che uguale azione esplica la pepsina.

Ricerche più ampie sullo stesso argomento furono fatte da Epstein e Rosenthal, i quali si servivano dei gatti, a cui iniettavano soluzioni di tripsina nell'arteria pancreatico-duodenale, ottenendo una rapida iperglicemia con glicosuria. Questo risultato è spiegato dal fatto che la tripsina, passando nella circolazione sanguigna pancreatica, lederebbe i capillari pancreatici, e produrrebbe dapprima una inattivazione dell'insulina del pancreas, e in un secondo tempo una glicogenolisi nel fegato, con conseguente iperglicemia e glicosuria. Una soluzione salina, iniettata nella medesima arteria, provoca i medesimi effetti, ma con minore intensità.

L'iniezione di tripsina nella vena porta produce una iperglicemia e una glicosuria per la mobilizzazione del glicogeno epatico; riunendo *in vitro,* in mezzo alcalino, tripsina e insulina, quest'ultima diventa inattiva; in ambiente acido, l'insulina resta attiva; questo fatto conferma l'ipotesi che l'insulina non è distrutta dalla tripsina ma solamente inattivata. Secondo Epstein *in vivo* avviene press'a poco lo stesso.

Scott riprese le ricerche con le stesse modalità, concludendo che 10 D.U. di insulina sono inattivate da 10 mmg. di tripsina. Perchè ciò avvenga è necessario che vi siano alcune condizioni: acidità, temperatura, solventi, detergenti usati.

Un'acidità con pH2,5 ad una temperatura di 60° presenta il massimo valore di attività; a 110° ogni attività si perde. In complesso però le sue ricerche confermano quelle di Epstein e Rosenthal, in quanto l'insulina è inattivata dalla tripsina *in vitro,* purchè sia conservata l'acidità e la temperatura opportuna.

Questi valori, secondo Scott, non sono equivalenti per le esperienze *in vitro* e *in vivo,* in quanto egli, contrariamente a quanto affermano Epstein e Rosenthal, avrebbe trovato che la stessa quantità di tripsina capace di inattivare l'insulina *in vitro,* non ha lo stesso valore, se iniettata separatamente. Non conferma inoltre l'altra affermazione, che cioè mettendo in contatto insulina e tripsina per 42 ore, l'insulina possa essere riattivata dopo tale periodo di digestione.

Il Grott ha ripetuto le esperienze iniettando una soluzione di tripsina nella vena marginale dell'orecchio dei conigli.

In un gruppo di 14 conigli iniettò 1-2 cc. di una soluzione di tripsina al 2 % alcalinizzata con $NaHCO_3$. In due casi, dopo 20 e 40 minuti ebbe una iperglicemia con un aumento sul tasso precedente del 25 e 52 %. Dopo un'ora persisteva un aumento del 37 %. In altri casi ebbe iperglicemia tardiva, consecutiva ad un periodo d'ipoglicemia.

In un altro gruppo di sette conigli ha iniettato la soluzione di tripsina non alcalinizzata. In sei conigli ebbe un aumento dello zucchero sul tasso

primitivo del 35 %, e aumentando la dose di soluzione di tripsina fino a sei centimetri cubici, la glicemia passò da 64 a 156 mgr. con un aumento del 143 %. In questi casi non fu riscontrato il periodo di ipoglicemia prima dell'iperglicemia. Da queste ricerche l'autore conclude che la tripsina nel sangue ha tendenza a produrre una immobilizzazione dell'insulina con consecutiva iperglicemia; tuttavia però ritiene che altre ricerche si impongono per definire la vera causa della iperglicemia tripsinica.

Friedmann e Webb, al contrario, hanno ripresi gli esperimenti già fatti da Epstein e collaboratori, ripetendoli nei cani con le stesse modalità, ma non ne hanno confermato i risultati.

Su sei esperimenti, in nessuno vi fu aumento di glicemia dopo somministrazione di tripsina; dopo l'iniezione di insulina nell'arteria pancreatica si ebbe la tipica caduta della glicemia.

Monteleone, con una serie di ricerche sull'influenza della secrezione esterna su quella interna pancreatica, ha trovato che la tripsina e l'amilopsina possono rendere inattiva l'insulina; l'amilopsina si comporta analogamente alla tripsina di fronte all'insulina. Inoltre riunendo i due estratti. insulina e tripsina, ed iniettando, sia il sedimento dopo centrifugazione, sia la parte liquida, sia il composto *in toto*, non ha notato variazioni sulla glicemia, ed ha constatato l'azione inattivante della tripsina sull'insulina.

Scopo delle ricerche.

Considerando il problema abbastanza complesso della funzione ormonica del pancreas, così come è stato prospettato, molti punti ancora poco chiari meritano ulteriori ricerche, per poter stabilire effettivamente l'azione che possono avere alcuni fermenti sulla secrezione interna pancreatica.

Dalle ricerche riferite emerge che la tripsina ha una funzione iperglicemizzante allorchè viene iniettata direttamente in circolo, all'opposto dell'insulina che ha un'azione ipoglicemizzante; queste due qualità caratterizzerebbero la differenza che esiste fra secrezione esterna ed interna pancreatica.

L'unione della tripsina con l'insulina inattiva l'azione di quest'ultima, purchè sia alcalino il mezzo ambiente; l'insulina ritorna attiva ad un certo grado di acidità e di temperatura.

Se le due sostanze sono iniettate separatamente, la tripsina non inattiva la funzione dell'insulina.

Schematizzati questi rapporti tra la tripsina e l'insulina, bisogna stabilire prima di tutto se realmente la tripsina è iperglicemizzante, non essendo tale opinione accettata da tutti gli AA.; nel caso affermativo, ricercare la causa di questa sua attività; agisce la tripsina direttamente sulla secrezione interna pancreatica, immobilizzando l'insulina (Scott e Grott), oppure ha un'azione sul glicogeno epatico (Gamble)? Il composto tripsina-insulina è inattivo: tale qualità è legata allo stato di alcalinità, oppure ad altri fattori propri dell'uno dei due estratti?

Come prima ricerca abbiamo voluto controllare se realmente la soluzione di tripsina produce iperglicemia. A tale scopo ci siamo serviti della tripsina secca della Casa Merck, di cui si facevano le soluzioni in acqua distillata

al 2 % al momento dell'uso, ed a freddo, perchè è noto che gli enzimi pancreatici vengono inattivati ad una temperatura di 40°.

L'attività proteolitica della soluzione triptica era precedentemente controllata sulla gelatina, secondo il metodo Carpi-Bai.

Le iniezioni della soluzione di tripsina così preparata venivano fatte nel circolo periferico — vena marginale dell'orecchio — di conigli del peso di circa Kg. 2, tenuti a digiuno da 12 ore. Prima dell'iniezione di tripsina veniva dosata la glicemia con il metodo di Bang; i prelevamenti di sangue, dopo l'iniezione di tripsina, venivano fatti dopo 15, 30, 60, 120 minuti.

Abbiamo voluto tentare anche l'iniezione sottocutanea; all'iniezione sono seguiti manifesti segni di sofferenza del coniglio; dopo due giorni sul punto dell'iniezione s'era formata una cicatrice necrotica, profonda, retratta, con escara dura, di colorito scuro. Tale risultato ci ha distolti dall'usare la via sottocutanea, benchè essa sia stata seguita da altri AA., i quali però non accennano all'azione proteolitica che la soluzione di tripsina esplica sui tessuti.

I risultati delle glicemie sono riassunti nella seguente tabella; di essi abbiamo preso i valori più elevati corrispondenti alla quantità di tripsina iniettata, per non riferire tutti gli esperimenti ripetuti in diversi conigli con la stessa dose.

GLICEMIA ‰	Prima	Dopo 15 m.	Dopo 30 m.	Dopo 60 m.	Dopo 120 m.
Tripsina in soluzione Merck ctgr. 1	1.17	1.28	1.21	1.32	1.32
» » » » 2	1.50	1.67	1.50	1.64	1.39
» » » » 4	1.14	1.42	1 75	1.21	1.21
» » » » 6	0.57	0.57	0.82	0.67	1.35
» » » » 8	1.10	1.07	1.17	1.21	1.03
» » » » 10	1.07	0.85	1.14	1	1.14
» » » » 12	0.82	0.85	0.75	0.53	1
» » » » 14	1.10	1	0.53	0.71	0.71
Tripsina in soluzione I. S. M. ctgr. 5	0.85	0.71	0.78	0.71	1.03
» » » » 10	1.03	0.96	0.75	1.10	1.10
» » » », 20	Morte del coniglio				

Dall'esame della presente tabella emerge chiaro che un vero e marcato aumento di zucchero nel sangue, in seguito all'iniezione endovenosa di soluzione di tripsina, non appare.

Se si eccettua il risultato ottenuto iniettando ctgr. 4 di tripsina, unico caso in cui vi fu un marcato aumento della glicemia, noi possiamo concludere che le dosi progressive di tripsina non hanno apporato alcuna modificazione sul tasso glicemico del coniglio, se si tiene conto di quelle scarse variazioni comuni a tutti gli esami con micrometodi.

Infatti, un ctgr. di tripsina, come 14 ctgr. in una sola volta, dànno gli stessi valori che si ottengono normalmente negli animali sottoposti alla ricerca della glicemia in serie, senza iniettare alcuna sostanza.

Nè ci autorizza ad alcuna conclusione l'aumento sporadico ottenuto iniettando ctgr. 4 di tripsina, poichè tale aumento non è stato costante nelle dosi successive.

A scopo di controllo in successive esperienze abbiamo usato la tripsina dell'I. S. M. Con tale sostanza si ottiene una soluzione più uniforme, lattescente.

Come risulta però dalla tabella, iniettando ctgr. 5 di tripsina in coniglio di Kg. 2,20 si è avuto un lieve aumento della glicemia dopo 120 m.

Aumentando però la dose, ed iniettandone ctgr. 10, nel circolo periferico, si è avuta nel coniglio una netta dispnea, abbandono degli arti posteriori, senso di marcata sofferenza. Tali disturbi sono durati circa 10 m., e poscia lentamente sono cessati, ed il coniglio ha ripreso la sua vivacità.

L'esame dello zucchero nel sangue però non ha mostrato alcun aumento apprezzabile nel tasso glicemico.

Malgrado i segni di sofferenza dell'animale con tale dose, abbiamo voluto aumentarla, iniettando ctgr. 20 di soluzione di tripsina. Dopo i primi cc. di soluzione però il coniglio si è abbattuto su d'un fianco, e senza scosse, senza alcun disturbo, è morto.

Da questi risultati emerge che l'azione delle due qualità di tripsina è stata identica nei vari esperimenti; l'ultima però ha presentato un alto potere tossico. Comunque, ad entrambe le tripsine, è apparsa una marcata azione sulla coagulazione del sangue la quale nei primi 15 minuti dall'iniezione era aumentata.

Considerazioni critiche e conclusioni.

Le presenti ricerche avevano per scopo di controllare in un primo momento l'azione iperglicemizzante della soluzione di tripsina iniettata in circolo.

Dalla letteratura riferita appare che le iniezioni di soluzione di tripsina producono una marcata iperglicemia, talora preceduta da un periodo d'ipoglicemia, ciò che non abbiamo potuto confermare coi nostri esperimenti.

Una condizione che ha rapporto con le nostre ricerche è la presenza, già affermata dai biologi, nel siero di sangue di un potere antitriptico.

Fin dal 1897 il Fermi aveva potuto stabilire che l'enzima triptico, a contatto *in vitro* con siero di sangue, perdeva tutta la sua attività proteolitica. Tali ricerche furono controllate da molti altri autori, i quali confermarono la presenza nel siero di sangue di un fermento antitriptico, capace di inattivare l'enzima proteolitico (Pugliese e Goggi, Camus e Gley, Lombroso, Delezenne, ecc.). Non vi è accordo tra gli AA. sulla natura di tale fermento del siero di sangue. Alcuni pensano che sia dovuto ad un fenomeno immunitario, per la presenza di anticorpi nel sangue, come per esempio l'antitripsina, l'antichinasi, l'antipepsina, ecc.; altri invece credono che l'inattivazione del fer-

mento sia dovuta ad un fenomeno fisico di adsorbimento, o ad una elettiva adesione dell'enzima coi proteidi del sangue (Lombroso).

Per stabilire l'azione antitriptica del siero di sangue, gli autori si sono serviti di diverse sostanze proteiche (caseina, gliadina, peptone, albume d'uovo coagulato) su cui facevano agire il succo pancreatico estratto mercè il sondaggio.

Il solo autore che in luogo di usare il succo pancreatico, esperimentò la tripsina commerciale sul siero di sangue fu il Fermi. Egli dimostrò che una soluzione di tripsina, in unione con siero di sangue, dopo 24 ore di contatto perdeva ogni azione idrolizzante, e non dissolveva nè la gelatina nè la fibrina. Molto recentemente, Donovan e Dawson hanno potuto notare che 'l siero di sangue inibisce l'azione proteolitica del succo pancreatico; questa azione è dovuta al potere antitriptico del siero.

Per poter contribuire a meglio spiegare l'attività della tripsina sulla glicemia, secondo le nostre ricerche, noi abbiamo ripetuto gli esperimenti. Abbiamo fatto una soluzione identica a quella usata per gli esperimenti, e ne abbiamo saggiato l'attività dopo il contatto con siero di sangue.

In quattro provette abbiamo messo:

1) due parti di soluzione di tripsina + una parte di siero di sangue di cane;

2) una parte di soluzione di tripsina + una parte di siero c. s.;

3) » » » » » » »

Tali provette sono state tenute in termostato a 38° per mezz'ora; in seguito le soluzioni sono state trattate col metodo Carpi-Bai alla gelatina, e col metodo di Gross alla caseina, stabilendone l'azione proteolitica.

La sola soluzione di tripsina ha digerito completamente la gelatina e la caseina; uguale quantità di tutti e tre i composti tripsina-siero non ha mostrato alcuna azione proteolitica nè sulla gelatina, nè sulla caseina.

Queste poche prove di controllo confermano quanto gli AA. hanno ottenuto con ricerche più ampie e sistematiche, e stabiliscono che le soluzioni di tripsina in presenza di siero di sangue vengono inattivate. Se questa azione si esplica *in vitro* con piccole quantità di siero, logicamente deve compiersi con maggiore intensità nella massa totale del sangue, allorchè la tripsina viene iniettata in circolo. Pertanto è da supporre che in tali condizioni la tripsina perda immediatamente tutta la sua azione proteolitica, e conseguentemente qualsiasi azione iperglicemizzante.

Questi risultati negativi escludevano la possibilità di potere ricercare la natura a cui si doveva attribuire la iperglicemia tripsinica.

Come conclusione possiamo stabilire quindi:

1) Le soluzioni di tripsina in acqua distillata non possono essere iniettate sotto cute per il loro potere fortemente proteolitico.

2) Dette soluzioni, a dosi crescenti, iniettate nel circolo periferico, non hanno mostrato alcuna netta azione iperglicemizzante sui conigli.

3) La tossicità della tripsina è legata alla qualità del prodotto usato.

BIBLIOGRAFIA.

BANTING e BEST. Journ. Lab. a Clin. Med., 1921-1922.
CAMUS e GLEY. C. R. Soc. Biol., 852, 1897.
DUDLEY. Bioch. Journ., 1923, p. 376.
EPSTEIN e ROSENTHAL. Journ. Am. Med. Ass., 1990, 1924.
ID. ID. Amer. Journ. of Physiol., LXX, 2, 1924.
ID. ID. Ibid., LXXI, 2, 1925.
FRIEDMANN e WEBB. Proc. of t. Soc. f. exper. biol. a Med., XXIII, 1, 1925.
GROTT. C. R. Soc. Biol., XCIV, 8, 1926.
LOMBROSO. Arch. Fisiol., X, sett. 1912.
MONTELEONE. Probl. Nutrizione, n. 6-12, 1925; n. 5-6, 1926; 1927
PUGLIESE e GOGGI. Boll. Sc. Med. Bologna, 1897.
SCOTT. Journ. Biol. Chem., LXIII, 641, 1925.
WALDO e SHOULE. Ibid., LVIII, 1924.
WITZEMANN e LIVSHIS. Ibid., 1923, p. 425.

VI.

OSPEDALE CIVILE D'IVREA

Azione della ergotamina sulla funzione gastrica

per il dott. VIRGINIO DE BENEDETTI, medico primario.

Lo studio dell'azione farmacologica della segala cornuta abbraccia una somma assai considerevole di lavori. Jolly poteva anni fa riunire 500 lavori sull'influsso dell'ergotina sulla circolazione e Grunfeld ne enumera ben 372 comparsi anteriormente al 1892. A parte le sostanze inerti e prescindendo pure dalle numerose basi aminiche aspecifiche rinvenute nelle preparazioni magistrali della segala cornuta (ad es. tiramina, istamina, acetilcolina, ecc.) si conoscono oggidì due serie di alcaloidi ergotinici capeggiate rispettivamente dall'ergotinina e dall'ergotaminina. Alla seconda appartiene l'ergotamina (Et.) isolata da Stoll, la cui azione è di gran lunga più intensa di quella degli altri alcaloidi.

L'Et. dà combinazioni saline facilmente solubili e ben cristallizzabili: la più nota è il tartrato di Et. (gynergen « Sandoz »), da tempo introdotto in terapia, che ha fornito la base a gran parte degli studi sperimentali. Principalmente a Dale, Spiro, Rothlin, Schegg, Stoll, Raymond-Hamet, ecc., risale il merito di aver analizzato l'azione farmacologica e tossica di questo e degli altri alcaloidi del gruppo ergotinico.

Già dal 1906 Dale aveva portato un contributo importante riconoscendo che l'ergotossina (uno dei principi attivi della segala cornuta ottenuto allo stato di purezza da Barger e Carr) è capace di impedire, neutralizzare e financo invertire gli effetti vasocostrittori dell'adrenalina. In seguito Kolm e Pick, Amsler confermarono per l'alcaloide principale della segala cornuta, l'Et., questa azione antagonista nei confronti dell'adrenalina.

Ma una analisi sistematica dell'Et. dal punto di vista delle sue attività sul sistema nervoso vegetativo venne compiuta per primo dal Rothlin. Espe-

rienze sugli organi del coniglio e della cavia condussero questo A. ad individuare nell'Et. il veleno paralizzante elettivo delle terminazioni simpatiche; sicchè, secondo Rothlin, esisterebbe rispetto al simpatico un antagonismo adrenalina-Et. avente schietta analogia nell'antagonismo vagale, noto da lungo tempo, pilocarpina-atropina.

L'effetto paralizzante dell'Et. sul simpatico si manifesta bene quando si elevi artificialmente il tono dell'innervazione simpatica servendosi di eccitazioni chimiche (adrenalina) o fisiche (stimolazione elettrica); meno evidente, in parte non ancora rigorosamente dimostrata è l'inibizione ergotinica sul simpatico in condizioni di tono fisiologico.

*
* *

Le conclusioni del Rothlin, che, dopo qualche oscillazione, sono state abbracciate dalla maggior parte degli studiosi dell'argomento, hanno ricevuto una buona conferma in campo clinico.

Infatti le indicazioni terapeutiche dell'Et., ristrette dapprima al capitolo ostetrico-ginecologico, si sono di recente allargate appunto in virtù dei risultati teorici del Rothlin.

Porges ed Adlersberg prescrissero l'Et. ai basedoviani e notarono una benefica influenza sui disturbi soggettivi, una diminuzione della frequenza cardiaca, dei sudori, dei tremori e financo dell'esoftalmo. In breve l'Et. venne impiegata con successo in alcuni altri stati patologici sostenuti od accompagnati da segni di ipertonia del simpatico: così nell'emicrania simpaticotonica (Mayer), in alcuni casi di urticaria non anafilattica, nel glaucoma (Thiel), nella tachicardia parossistica (Dreyfus), ecc.

Affatto recentemente il Moretti (1) basandosi sul potere che l'Et. ha di neutralizzare l'iperglicemia provocata dall'adrenalina, è stato indotto a provare l'Et. nei diabetici ed ha potuto osservare che l'Et. abbassa la glicemia e diminuisce la glicosuria nei diabetici mantenuti a digiuno, rafforza in molti casi l'azione dell'insulina ed è in grado, sebbene in misura limitata, di sostituire l'effetto ipoglicemizzante dell'ormone pancreatico.

Queste ultime ricerche, già confermate da Hetényi e Pogàny, lasciano intravvedere possibilità di ulteriori applicazioni pratiche dell'Et.; a parte la loro importanza dottrinale in quanto esse riaprono orizzonti non nuovi ma ancora inesplorati sulla parte che potrebbe competere ad altri sistemi neuroendocrini (tiroide, adrenalina, simpatico) nel meccanismo patogenetico del diabete insulare.

Infine il completamento della serie dei veleni vegetativi — una sostanza inibitrice elettiva del simpatico era, fino ai lavori del Rothlin, sconosciuta — può riuscire utile dal punto di vista diagnostico differenziale permettendo di meglio esplorare la funzione del simpatico ed in generale di disporre di un corredo di prove farmaco-dinamiche più compatto ed efficace di quello finora noto.

E con ciò naturalmente non ho in mente di esprimere un giudizio, che

(1) Cfr. anche: BUFANO: *L'influenza dell'Et. sulla glicemia negli animali e nell'uomo sano, ecc.* Rif. Med., 1927, n. 38, p. 891.

sarebbe avventato, sui vantaggi che la clinica potrà attingere da questo nuovo saggio farmacologico.

*
* *

È però da presumere che l'impiego dell'Et., sia a scopo terapeutico sia al fine di orientamento diagnostico possa diventare più frequente, più usuale.

Ma esaminando le applicazioni fin qui avutesi in campo umano è bene avvertire che se si è riusciti con l'Et. ad influire beneficamente su certi stati morbosi, si sono lamentati da più parti disturbi di importanza varia, dal semplice vomito fino alla cianosi (Koerting) ed al collasso (Zöllner); (lascio inconsiderati gli accidenti locali lamentati da qualche ostetrico ed attribuibili ad imperfette od erronee indicazioni).

L'impiego terapeutico in alcune malattie, ad es. basedow, glaucoma, pone sul tappeto altre questioni, prima fra tutte se il medicamento possa essere cronicamente somministrato. Questo punto è stato recentemente abbordato da Stahnke che si è servito, come animale d'esperienza, del cane. Orbene nel cane dosi enormi di Et. sono ben tollerate per oltre cinque mesi mentre si osserva una certa assuefazione; è però dubbio se il cane, che è per la sua singolare tolleranza poco adatto ad esperienze di dosaggio dell'Et., possa fornire dati estensibili all'uomo. Tuttavia le possibilità dell'uso cronico dell'Et., anche a prescindere dai fatti raccolti dallo Stahnke, sembrerebbero assodate dalle già citate prove fatte da Porges ed Adlersberg nel m. di Basedow e da Thiel nel glaucoma. Maggiori ostacoli esistono in fatto di dosi perchè dipendendo gli effetti dell'Et. da condizioni (di equilibrio vegetativo?) individuali, sconosciute e non preventivamente esplorabili, riesce malagevole dare indicazioni di uso generale: in pratica si ha l'impressione che la dose efficace di Et. sia per certi soggetti assai prossima a quella tossica, nel senso, che, servendosi di dosi medie, insorgono con frequenza piccoli segni di intolleranza.

Così nei basedowiani io ho notato più di una volta la comparsa di vomito. Estendendo poi le ricerche in altri campi, e specie su sani, ho visto che il vomito conchiude una serie di rilevanti fenomeni subbiettivi, che sono accusati da molti pazienti sottoposti alla somministrazione dell'alcaloide.

Si tratta di sensazioni sgradevoli che i p. stessi riferiscono allo stomaco: senso di peso, di pienezza epigastrica, di nausea, ripulsione per il cibo, raramente crampo epigastrico.

In realtà anche tali alterazioni soggettive si possono evitare abituando molto gradualmente i soggetti al medicamento; comunque la sintomatologia gastrica è così frequente da non sfuggire all'osservatore e da suggerire il pensiero che l'Et. eserciti accanto ai noti effetti generali un'azione accessoria sull'apparato gastrico.

Di questa azione mi sono occupato nelle poche esperienze che sotto raccolgo.

*
* *

Ho scelto individui sani od almeno in buono stato generale ed ho operato mettendomi in condizioni ambientali e di tempo omogenee, evitando, nei

limiti del possibile, quelle perturbazioni così facili con questi metodi di esame.

Usai dosi di cm^3 1 di Gynergen (= 0,5 mlgr. di tartrato di Et.) perchè era mio intendimento provocare un quadro, possibilmente netto, dell'influenza gastrica dell'Et. Queste dosi, com'è noto, sono un po' alte; ma io non ebbi a dolermi di incidenti.

Le indagini furono condotte:

con sondaggio permanente dello stomaco digiuno,
con sondaggio frazionato durante la colazione di Ehrmann,
sotto lo schermo radioscopico.

La via di introduzione fu in ogni caso l'endomuscolare.

La tecnica delle esperienze con cateterismo gastrico è stata quella abituale ed ormai a tutti familiare; e cioè: 1° giorno: sondaggio a digiuno. Introdotta la sonda di Einhorn nei pazienti digiuni da 10-14 ore, svuotato lo stomaco del contenuto a digiuno, si compivano estrazioni totali di 15 in 15 m', prelevando così singole porzioni di succo gastrico che venivano misurate e titolate. 2° giorno: ripetizione del sondaggio con le stesse modalità iniettando un cm^3 di Et. subito prima dell'introduzione della sonda.

Nelle esperienze con colazione, questa era versata direttamente attraverso il tubicino di gomma, a mezzo di un imbuto.

Qui ancora prelevamenti ogni 15 m' di circa 20 cm^3 di liquido e titolazione. Tra i 60 e 90 m' operavo lo svuotamento della cavità gastrica segnando volume ed acidità del *resto*.

Esperienze a giorni successivi od alterni. L'iniezione anche nei casi esaminati con la colazione è stata praticata subito prima dell'introduzione della sonda.

Ometto di riferire in esteso sulle prove a digiuno: mi è sembrato che le differenze riscontrate nei cicli secretori a digiuno con o senza Et. non fossero abbastanza dimostrative; od almeno esse erano di solito contenute nei limiti delle oscillazioni abituali (*).

Nella tabella riunisco invece alcuni esempi delle esperienze del secondo gruppo; per brevità ho dovuto rinunciare a trascrivere i dati di ciascuna estrazione. Il lettore troverà i valori massimi di HCl ed AT raggiunti durante il sondaggio ed il volume dell'evacuazione totale (resto) avvenuta in un momento, tra i 60 e 75 m', che è naturalmente fisso per ciascun soggetto esaminato (rispettivamente con l'Ehrmann e con l'Ehrmann + gynergen). Nell'ultima colonna ho trascritto per tre casi i valori massimi ottenuti con istamina.

(*) In un lavoro pubblicato dal CHIABRERA (*Min. Med.*, n. 14, 1928) mentre questo mio era in preparazione vedo che l'A. si è affidato per le sue ricerche intorno al medesimo argomento ad una tecnica sostanzialmente differente dalla mia; l'A. opera nella stessa giornata la prova a vuoto e la prova con Et.; eseguendo un sondaggio di due ore (1ª ora a digiuno, 2ª ora con gynergen) e tenendo conto delle differenze di quantità ed acidità riscontrate tra l'ultimo campione prelevato prima ed il primo campione estratto dopo l'iniezione.

I risultati ottenuti a questo modo non si lasciano comparare con i miei.

Osservo che il sondaggio a digiuno non si presta a mettere in buona luce l'azione dell'Et.: la stessa constatazione è stata fatta riguardo agli estratti ipofisari da SCHOENDUBE e KALK in un lavoro di cui si dirà appresso.

TABELLA

N.	Nome	EHRMANN			EHRMANN + GYNERGEN			Istamina	
		HCl	AT	Resto	HCl	AT	Resto	HCl	AT
1	Tr. E.	75	80	25 Scolorato	49	50	302 Bleu	—	—
2	Zec. E.	0	3	3 Bleu	29	36	14 Bleu-vomito	—	—
3	B. E.	56	64	15 Scolorato	60	75	12 Scolorato	35	60
4	Din. G.	70	72	120 Bleu	112	114	120 Bleu	120	128
5	Cer. C.	2	6	9 Scolorato	0	0	60 Bleu	—	—
6	B. Pier. . . .	0	4	24 Bleu	0	2	176 Bleu-vomito	10	40
7	For. Go. . . .	32	38	18 Bleu	24	38	118 Bleu	—	—
8	Som.	68	74	10 Scolorato	30	35	188 Bleu	—	—
9	Dol.	38	43	18 Scolorato	18	23	148 Bleu-vomito	—	—

L'analisi della tabella ci dice:

nei casi 2 e 4 si è avuto con l'Et. un notevole aumento dell'acidità libera e totale; il caso 3 è rimasto pressochè invariato: invariato è il volume del resto per questi tre casi. *In tutti gli altri si nota, oltre ad una diminuzione più o meno importante dei valori acidi, un cospicuo aumento del resto che raggiunge nel caso 1 il volume dell'intiera colazione.*

*
* *

L'esplorazione radiologica, la quale molto più suggestivamente si presta per valutare i tre fattori, tono, peristalsi, giuoco pilorico, onde si compone la funzione motoria dello stomaco, è stata condotta su quattro soggetti.

I pazienti digiuni ricevettero 300 cm³ di una sospensione omogenea di bario. L'andamento della motilità e dello svuotamento fu seguito di tempo in tempo: nei giorni successivi la stessa colazione opaca fu consumata previa iniezione di Et.

Riferisco il protocollo di una esperienza positiva, avvertendo che su quattro casi in due si riscontrarono modificazioni meno nette di quelle che sto per descrivere.

Tr. Em. 3-3-927, ore 10,15 — pasto opaco — stomaco ad uncino, ortotonico —. Piccola curvatura sopra, grande curvatura sotto l'ombellicale trasversa (2° tipo di Kn. Faber). L'iniezione del bulbo tarda qualche istante; poi buona peristalsi.

Ore 12,10 resto di circa tre dita trasverse. Ore 15,15 stomaco vuoto.

6-3-926 — ore 10,20 iniezione cm³ 1 Et.

Ore 10,27 pasto opaco; forma e tono come sopra; peristalsi buona. Ore 11,40 quattro dita trasverse di resto; l'ombra gastrica è allargata a forma di mezzaluna; peristalsi assente. Ore 14,30 nessuna ulteriore progressione del pasto; residuo gastrico sempre allargato e di debole altezza. Ore 16 piccolo resto. Tutto il duodeno appare durevolmente iniettato. Peristalsi valida e frequente.

* * *

Adunque in parte dei soggetti sottoposti allo schermo si è potuto constatare un'ora dopo l'iniezione di Et. un rilasciamento del tono muscolare al quale è essenzialmente dovuta l'immagine semilunare, che nel caso riferito ebbe a perdurare circa tre ore. Questa atonia che può essere più o meno protratta è accompagnata da arresto di peristalsi ed il piloro, lo dimostra il dolore alla pressione e l'impossibilità di esprimere manualmente il contenuto gastrico verso il duodeno, sembrerebbe in preda a contrazione. In complesso dall'assieme degli esami praticati si può dire che l'Et. ha prodotto in una parte preponderante degli individui esaminati un temporaneo rilasciamento del tono e della motilità gastrici con un conseguente ritardo di evacuazione. Meno evidente, ma pure in certi casi chiara è la diminuzione dell'acidità, mentre un giudizio anche approssimativo sul volume di secreto appare difficilmente formulabile perchè i dati sono alterati dal ritardo di evacuazione.

Quanto al nesso tra queste alterazioni oggettive di funzionalità ed i turbamenti soggettivi rammentati sopra, esso è talmente evidente da non doverví spendere su altre parole.

* * *

Una spiegazione di codesta azione dell'Et. sull'apparato gastrico incontra difficoltà ed, a voler restare fedeli alle idee dominanti e considerare l'Et. il farmaco inibitore elettivo del simpatico, quegli effetti che ho dimostrato avanti appaiono inesplicabili.

Nella doppia innervazione estrinseca dello stomaco si sa che il vago rappresenta il nervo motorio-secretorio, mentre il simpatico comanda lo sfintere pilorico (come gran parte degli sfinteri del tratto digerente sotto pilorico) e deprime peristalsi e secrezione gastrica. Pertanto la scontinuazione dei rami vagali porta con sè diminuzione di secrezione e di acidità e, per la chiusura pilorica dovuta al predominio del simpatico, rallentamento di evacuazione. Viceversa la recisione della sezione simpatica ha per conseguenza un aumento della secrezione cloridrica (e dei movimenti peristaltici).

La sindrome da Et. caratterizzata dal ritardo dell'evacuazione, dal rilasciamento del tono, dalla diminuzione della peristalsi (e dei valori acidi) concorderebbe dunque assai bene con l'idea di un'ipertonia simpatica.

A questa opinione appunto pervennero Kauffmann e Kalk, autori che già qualche anno fa si occuparono con ricerche in conigli muniti di finestra peritoneale (e nell'uomo con cateterismo permanente), dell'azione dell'Et. sulla funzione gastrica. Non starò a riassumere le risultanze di Kauffmann e Kalk perchè esse collimano punto per punto con le mie.

Basti dire che questi due studiosi furono condotti dai fatti osservati ad attribuire all'Et. qualità di veleno eccitante il simpatico ed a concludere che *gli effetti dell'Et. sono praticamente identici a quelli conosciuti per l'adrenalina!* Questa tesi, in pieno contrasto con le fondamentali esperienze del Rothlin è inaccettabile.

Stahnke, per spiegare i reperti di Kauffmann e Kalk, ammette che l'Et. rivesta una portata bilaterale su ambedue le sezioni neurovegetative (simpatico e vago); in altre parole che esista nell'azione ergotinica una componente vagotropa (paralizzante). Se si suppone che il vago gastrico abbia una speciale maggiore affinità per la componente vagoparalitica dell'Et. è chiaro che gli effetti vagali debbano nella sfera gastrica prevalere sugli altri e produrre la sintomatologia che Kauffmann e Kalk ed io abbiamo concordemente constatato.

L'ipotesi dello Stahnke è stata abbracciata, tra gli altri, da Porges ed Adlersberg. Essa, oltre che ingegnosa, non racchiude nulla di inverosimile e può valersi indirettamente di analoghe osservazioni raccolte a carico di altre sostanze farmacodinamiche.

Voglio qui semplicemente ricordare che la vecchia regola assoluta che oppone in uno schema di rigido antagonismo sostanze simpaticotrope e parasimpaticotrope non risponde alle idee farmacologiche più recenti. L'eccezione classica delle ghiandole sudoripare, che, innervate dal simpatico, si mostrano attaccabili dagli alcaloidi parasimpaticotropi non è ormai più isolata, chè anzi penetrata un po' meglio la complessità delle azioni farmacologiche si è visto come non esista una sola sostanza ad azione schiettamente unilaterale sull'una o l'altra delle due sezioni del sistema vegetativo. Negli ultimi anni si sono moltiplicate le osservazioni sulla componente parasimpaticotropa dell'adrenalina: e per tutta la serie dei veleni eccitatori del vago (muscarina, fisiostigmina, acetilcolina) è stato dimostrato come essi aumentino in misura più o meno grande pure l'eccitabilità delle terminazioni simpatiche.

Perciò non vi è nulla di inconsueto, farmacologicamente parlando, nell'ipotesi che attribuisce all'Et. effetti paralizzanti sulle terminazioni vagali; certamente occorre supporre che solo in qualche organo (stomaco) detta azione si renda manifesta od almeno che non dappertutto essa sia con la stessa facilità dimostrabile: questa restrizione potendo essere affacciata anche in altro modo: e cioè che solo in certi soggetti si renda apprezzabile la componente vagotropa.

*
* *

Questa supposizione merita adunque di essere accolta provvisoriamente e fino a migliore delucidazione.

Ma già i fatti esposti ed il fermo contrasto di opinioni che ne è derivato tra il Rothlin da una parte e Kauffmann e Kalk dall'altra) ci dicono quanto sia difficile risolversi ad una sistemazione dell'Et. tra le sostanze ad azione caratteristica sull'apparato nervoso-vegetativo (almeno su una stessa linea con l'atropina, pilocarpina, ecc.).

Invece stando al Rothlin l'antagonismo Et.-adrenalina è formale, pari a

quello atropina-pilocarpina. Già dissi che il Rothlin ha dedotto la sua tesi dall'aver osservato che l'Et. neutralizza l'azione adrenalinica; e poichè gli effetti dell'adrenalina sono di fatto identici a quelli dovuti ad una qualsiasi eccitazione del gran simpatico è certo giustificato di dire indifferentemente che l'Et. paralizza il simpatico o gli effetti adrenalinici.

Si può opporre al Rothlin che il blocco provocato dall'Et. sul simpatico è evidente solo allorquando il tono simpatico sia artificialmente elevato (e per ciò il blocco non riesce in ogni caso).

È già una piccola obbiezione contro le idee predominanti o se si vuole in favore dell'opinione che l'azione ergotinica non sia l'equivalente pura e semplice di una paralisi del simpatico.

A rinforzo di questa obbiezione H. Langecker raccoglie una serie di argomentazioni per prospettare in modo personale e diversamente dal Rothlin l'azione dell'Et. sul sistema nervoso vegetativo. Vediamole brevemente: secondo la Langecker, che ha continuato e rifatto esperienze anteriori di Raymond-Hamet, vi sono altre sostanze, principalmente la joimbina, poi il chinino, infine l'estratto magistrale di hydrastis, che hanno in comune con l'Et. la proprietà di neutralizzare od invertire gli effetti adrenalinici. Lo studio di quest'ultimo gruppo di veleni porta ad un interessante parallelo tra Et. e sostanze ergotinosimili.

Queste e quella fanno contrarre l'utero della cavia e diminuiscono o neutralizzano l'azione dell'adrenalina sull'utero di coniglio. Sembra alla Langecker che l'azione dell'Et. e delle sostanze ergotinosimili possa pertanto essere scomposta in due momenti (i quali non sono necessariamente tra di loro collegati), e cioè:

un'azione funzionale sulla musculatura liscia, momentanea, consistente in una passeggera oscillazione di tono;

un'azione statica diretta allo stato stesso dell'organo che consiste in ciò che la sensibilità per l'eccitazione adrenalinica viene per un certo tempo abolita.

Secondo la Langecker il punto d'attacco dell'Et. (e della joimbina e del chinino, ecc.) potrebbe anche risiedere al di fuori dell'apparato terminale simpatico e ad ogni modo la soppressione e l'inversione degli effetti adrenalinici non sarebbe identificabile con la sezione delle vie simpatiche.

Da questo A. l'antagonismo Et.-adrenalina è dunque affermato in modo assai più sommesso di quanto sia dal Rothlin sostenuto.

*
* *

La serie delle teorie sulle azioni farmacologiche dell'Et. non finisce qui: e tuttavia credo inutile insistere nell'esame di una questione tanto complessa, nè è questo il luogo di sottoporre a discussione risultati sperimentali la cui sola esposizione prenderebbe assai spazio.

Raymond-Hamet, che ha esposto in un recente articolo riassuntivo tutto il più moderno movimento farmacologico intorno all'Et. conferma le qualità simpaticolitiche di questo veleno pur ammettendo che non tutte le termina-

zioni nervose simpatiche siano ugualmente aggredibili dall'Et. (Secondo l'A. si potrebbe appunto mediante l'Et. dissociare l'innervazione simpatica in vari complessi funzionai, individuati dalla loro maggiore o minore suscettibilità verso l'Et.: così vasocostrittori simpatici renali, molto sensibili; acceleratori cardiaci, assai resistenti).

*
* *

Dopo questa digressione che dà un'idea di quanto sia ancora problematica la spiegazione di alcune delle reazioni farmacologiche dell'Et., voglio, a proposito dell'azione ergotinica sullo stomaco, fermarmi da ultimo su due circostanze.

La prima è che l'Et. avrebbe riguardo all'apparato gastrico una certa posizione di antagonismo verso l'istamina: è infatti noto che l'istamina produce ipersecrezione, ipercloridia ed ipermotilità. Un certo antagonismo Et.-istamina esiste anche dal punto di vista vasale-circolatorio, poichè l'Et. è vasocostrittrice ed ipertonizzante (Zorn) mentre l'istamina induce ipotensione, tachicardia, vasoparalisi capillare.

Non è inutile rammentare che la patogenesi dell'azione istaminica sia generale sia specifica sullo stomaco è lungi dall'essere chiarita, ripetendosi qui, a maggior ragione, quanto osservammo per l'Et.; e cioè la sistemazione dell'istamina tra le sostanze ad azione vegetativa unilaterale e tipica (in questo caso vagotonica) urta contro difficoltà e contraddizioni. (Cfr. De Benedetti. *Il saggio gastrico dell'istamina.* Policlinico, prat., 1927).

La seconda circostanza è data dall'analogia, sempre rispetto ad effetti gastrici, tra Et. ed estratti ipofisari. Dobbiamo a Schoendube e Kalk lo studio dell'azione gastrica dell'ipofisina; essa, per quanto meno intensa, coincide con quella dell'Et. e consiste in inibizione della secrezione e più accentuatamente dell'evacuazione.

Quanto all'adrenalina non è possibile fare comparazioni data l'incertezza e la divisione dei pareri: l'adrenalina ecciterebbe la secrezione secondo Scimone, Loeper e Verpy ed ultimamente Chiabrera, la inibirebbe secondo Hess e Gundlach.

Due sostanze, estratti ipofisari Et., hanno dunque in comune di inibire la funzione gastrica e di produrre aumento della pressione sanguigna e vasocostrizione. A questi farmaci va contrapposta l'istamina per influenza gastrica opposta e per opposto potere vasomotorio.

Ho voluto accentuare questi fatti adombranti una certa solidarietà tra regolazione circolatoria e funzione gastrica (preciserò ancora che da Schondube e Kalk è stato notato che l'ipofisina provoca spasmi delle arteriole gastriche con « impallidimento della mucosa », mentre si sa che l'istamina produce iperemia per dilatazione capillare) non per trovare in essi una spiegazione della patogenesi intima dei fenomeni gastrici da Et. ed istamina, ma semplicemente per documentare una correlazione, che mi sembra manifesta, tra effetti vasomotori generali ed azioni particolari sulla funzione gastrica.

CONCLUSIONI.

1) In alcune esperienze su sani l'Et. introdotta parenteralmente a dosi di mlgr. 0,5 ha inibito motilità (e secrezione) e ritardato l'evacuazione gastrica.

2) Questa fenomenologia spiega i frequenti disturbi soggettivi, nausea, pienezza epigastrica, vomito, che accompagnano la somministrazione di Et.

3) Lo stomaco è un cattivo indicatore dell'azione simpaticolitica dell'Et.: anzi una spiegazione logica dell'influenza dell'Et. sullo stomaco può, al lume delle conoscenze attuali, riposare solamente sulla tesi che attribuisce a questa sostanza proprietà anfotere (e cioè anche vagoparalitiche).

4) Esiste un antagonismo di effetti vasomotori e di azione sulla funzione gastrica tra Et. ed estratti ipofisari da una parte ed istamina dall'altra.

LETTERATURA.

AMSLER. *Ueber inverse Adrenalin-Wirkung*. Pfluger's Arch. f. d. ges. Phys., vol. 185, p. 86.

DALE e SPIRO. *Die wirksamen Alkaloide des Mutterkorns*. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., vol. 95, fasc. 5-6, pag. 337-350.

DE BENEDETTI. *Antagonismo gastrico istamina-ergotamina*. Soc. Cult. Med. Nov. Seduta aprile 1927.

DREYFUS. Paris Médical, 26 marzo 1927.

HESS e GUNDLACH. *Der Einfluss des Adrenalins auf die Sekretion des Magensaftes*. Pfluger's Arch. f. d. ges. Phys., vol. 185, pag. 122.

HÉTÉNYI e POGÀNY. *Mechanismus der alimentoren Hyperglykämie*. Kl. Woch., 1928, n. 9, p. 404.

KAUFFMANN e KALK. *Exper. Unters. z. pharmakologischen Wirkung des Ergotamins*. Zeitschr. f. d. exp. Med., vol. 36, fasc. 3-4, p. 344-364.

KALK e SIEBERT. *Unters. über die Wirkung von Atropin und Bellafolin auf die Magenfunktion*. Arch. f. Verdskr., vol. 40, f. 5-6.

KOERTING. *Ist Gynergen unschädlich?* Kl. Woch., 1923, pag. 1160.

KOLM e PICK. *Ueber die Aenderung der Adrenalinwirkung nach Erregung der vagalen Endapparate*. Pfl. Arch. f. d. ges. Prys., vol. 184, p. 79; ibid., vol. 189, fasc. 1-3.

LANGECKER. *Ueber das Vorkommen ergotoxinartigen Uteruswirkungen*. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., vol. 118, p. 49.

MORETTI. Rif. Med., 1927, n. 41; Klin. Woch., 1928, n. 9.

PORGES e ADLERSBERG. *Gesellsch. d. Aerzte*. Wien. Sitz., 14 marzo 1924, in Wien. klin. Woch., n. 13, 1924, pag. 327; e Klin. Woch., 1925, n. 31.

RAYMOND-HAMET. *Les principes actifs de l'ergot et leur action pharmacologique*. Presse méd., 1927, n. 105, p. 1605.

ROTHLIN. *Wirkung des Ergotamins auf den Sympathicus*. Klin. Woch., 1925, pag. 1437.

ID. *Recherches exp. sur l'ergotamine, ecc.* Arch. intern. de pharmac. et de thér., vol. 27, fasc. 5-6, p. 459.

SCHOENDUBE e KALK. *Unters. über den Einfluss der Hypophysenextrakte auf den Magen*. Arch. f. Verdgskr., vol. 36, fasc. 5-6.

SPIRO e STOLL. *Ueber die wirksamen Substanzen des Mutterkorns*. Schweiz. m. Woch., 1921, n. 23.

SPIRO. *Ueber Ergotamin*. Ibid., 1921, n. 32.

STAHNKE. *Wirkung des Ergotamins*. Klin. Woch., 1928, n. 1, p. 23.

ID. Arch. f. klin. Chir., 1924, n. 132, p. 1.

THIEL. Klin. Woch., 1926, n. 20.

ZÖLLNER. Deutsch. med. Woch., 1924, n. 36, p. 1214.

ZORN. *Wirkung von Gynergen auf Blutdruck und Puls*. Klin. Woch., 1927, n. 5, p. 204.

Roma, 1929 - Stab. Tip.-Lit. Armani di M. Courrier. **V. ASCOLI, dir. e resp.**

Anno XXXVI Roma, 1° Ottobre 1929 Num. 10

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Ospedale Infantile del Bambino Gesù — Rep. Medicina Maschi
Primario: Prof. Ugo Mancini

Sulla guaribilità della meningite tubercolare.

Dott. Gaetano Borruso, assistente.

L'esito in guarigione lascia generalmente dubbioso ogni medico sulla natura tubercolare di una sindrome meningea, pur presentante, della meningite tubercolare, i caratteri clinici e quelli chimici e citologici del liquido cerebro-spinale.

In mancanza di dati, che depongono sicuramente per la natura tubercolare del processo, si tende da molti autori a far rientrare queste forme ad andamento benigno nel gruppo delle meningiti pseudo tubercolari. (Morquio, Walgren, Maggesi, etc.).

Sono note infatti le affezioni morbose che possono causare stati di irritazione meningea simulanti il quadro della meningite tubercolare; tra queste vanno ricordate la meningite sierosa acuta, la malattia di Heine-Médine (infezione poliomielitica cerebrale) e l'encefalite epidemica. Nel quadro clinico dell'encefalite, già Economo richiamava l'attenzione sugli stati di meningismo; in seguito sono state descritte da varie parti forme di encefalite meningitica (Lichtwitz) presentanti, non solo i segni clinici classici del risentimento meningeo (Kernig, Brudzinski, rigidità del tronco e della nuca, ecc.), ma anche intense reazioni da parte del liquido cefalo rachidiano (Achard, Castaigne, ecc.).

Interessante a tale riguardo il caso di Bériel, che nel 1920 presentò alla « Société Médicale des Hôpitaux de Paris » un paziente come un caso di meningite tubercolare guarita; ma due anni dopo annunciava che nell'intervallo erano sopravvenuti sintomi parkinsoniani e che perciò opinava trattarsi, non di meningite tubercolare, ma di encefalite.

In casi del genere per la mancanza di altri sintomi, all'infuori di quelli meningei, solo l'ulteriore evoluzione può provare non trattarsi di una meningite tubercolare.

Ma se nelle dette malattie (Heine Médine, encefalite) possono ulteriormente manifestarsi sintomi clinici netti, non ugualmente può dirsi per altre forme di meningite; così la sifilide nel bambino può provocare meningiti acute clinicamente identiche alle meningiti tubercolari e delle quali si è avuta la guarigione in seguito alla cura specifica; tuttavia in clinica la meningite sifilitica acuta è una affezione molto rara nella infanzia.

Walgren nel suo contributo alla casistica delle meningiti pseudo tubercolari riporta sette casi di osservazione personale, che tutti all'inizio furono considerati come meningiti tubercolari; ma l'evoluzione ulteriore e i risultati di accurate ricerche permisero di accertare una diversa etiologia.

In un caso si trattava di una meningite cerebrospinale sifilitica; in un altro caso riguardante pure un bambino luetico si trattava probabilmente di affezione non sifilitica, ma di origine puramente traumatica, in un terzo la meningite fu considerata come complicazione della pertosse, in un quarto caso si ritenne la sindrome meningea manifestazione di una infezione parotidea, analogamente in un quinto; nei suoi due ultimi casi infine Walgren ritiene trattarsi di quelle forme, che gli autori Scandinavi hanno chiamato « meningite asettica acuta criptogenetica ».

Essi caratterizzano con questo nome degli stati morbosi in cui i sintomi meningei sono ordinariamente leggeri, nel liquor vi è mononucleosi discreta; l'evoluzione è rapida, la prognosi benigna; mancano postumi lontani.

Queste forme sono state osservate in Scandinavia negli anni 1921, 1924; si potè escludere ogni parentela epidemiologica e clinica con malattie infettive note come capaci di determinare sindromi meningee, e poichè tali fatti si osservarono in più gruppi di malati in un tempo relativamente breve, gli osservatori credettero di poterli considerare come costituenti una entità morbosa speciale.

In tali casi fu sempre, naturalmente, negativa la ricerca batterioscopica dei bacilli di Koch nel liquor e l'inoculazione di questo nella cavia. Analogamente in tutti i casi di Walgren; in questi il decorso fu sempre benigno, eccettuato nel primo caso, in cui però fu dimostrata sicuramente la lues e si ebbe miglioramento con il trattamento antiluetico; in seguito si stabilì idrocefalo interno; all'autopsia e all'esame istologico non furono riscontrate lesioni tubercolari delle meningi.

Anche Maggesi recentemente riferisce di casi di meningiti subacute a decorso piuttosto lento, con tendenza al progressivo miglioramento, forme che per l'assenza di altre cause dimostrabili possono sulle prime far nascere il dubbio della etiologia tubercolare, ma l'andamento clinico, secondo detto autore, smentisce il sospetto, che viene poi definitivamente eliminato per l'esito negativo della prova biologica della inoculazione nella cavia.

Tutto ciò ho brevemente ricordato per dimostrare quanta cautela occorra nell'affermare la natura tubercolare di una sindrome meningea che evolve verso la guarigione: tuttavia bisogna tener presente che non mancano nella letteratura casi di meningiti tubercolari guarite, accertati come tali in base al reperto batteriologico positivo nel liquido cerebro spinale, o per il risultato positivo dell'inoculazione nella cavia.

Il primo caso nel quale la diagnosi fu accertata dal reperto di bacilli tubercolari nel liquor è quello di Freyhan; si trattava di un giovine di venti anni, che, dopo tre giorni dall'inizio dei sintomi, cadde in coma meningitico; ma al decimo giorno cominciò a migliorare, tanto che in breve potè lasciare il letto: tre mesi dopo il paziente stava ancora bene. Sebbene a questo caso Schultze obietti che il decorso non è stato tipico, rimane d'importanza decisiva a favore della natura tubercolare dell'infezione delle meningi, il reperto positivo dei bacilli di Koch nel liquor.

Krammer e Bickel, esaminando la letteratura in proposito, hanno raccolto 250 casi; ma di questi escludono i due terzi perchè in essi la diagnosi era solamente clinica. Divisero gli altri casi in tre gruppi: il primo comprende circa 30 casi in cui la diagnosi fu confermata all'autopsia in epoca più o meno lontana in seguito a recidiva o a malattie di altra specie; nel II gruppo fanno rientrare dieci casi in cui la diagnosi fu avvalorata solo dal reperto oftalmoscopico. Il terzo gruppo è costituito da 46 casi in cui la natura tubercolare del processo meningeo è dimostrata dalla presenza di bacilli di Koch nel liquor o dalla tubercolizzazione della cavia iniettata.

In 31 di questi il reperto bacillare fu positivo nel liquor; in 7 positivo nel liquor e positiva la inoculazione nella cavia; in tre positivo il liquor e negativa la inoculazione; in 11 negativo il liquor e positiva la inoculazione.

Dunque l'esistenza di meningiti tubercolari a decorso non infausto è documentata da alcune osservazioni sicure; rimane aperta la questione se si debba parlare di remissioni per la frequenza di ricadute o di vere guarigioni. Certo in alcuni casi (Roger, Rumpel) in cui la morte avvenne rispettivamente dopo 21 anno e otto anni (per tubercolosi polmonare) si può parlare di guarigione dell'affezione meningea; del resto, come osservano Vaquez e Digne, la sostituzione di un termine all'altro non presenta inconvenienti, se si vuole indicare, parlando di remissioni, solo il fatto che un soggetto antecedentemente tubercolizzato è sottomesso alla eventualità di una riaccensione del processo.

Pettenati nella sua statistica tiene conto solo dei casi in cui la diagnosi fu dimostrata in modo indubbio dal reperto batteriologico o dalla inoculazione nella cavia; riunendo in un sol gruppo i casi che hanno presentato in un tempo ulteriore una ricaduta fatale e quelli dichiarati guariti (tanto più che per molti di questi il tempo di osservazione è stato troppo breve per giudicare definitiva la guarigione) ha raccolto nella letteratura 50 casi, ai quali aggiunge la propria osservazione, in cui la natura tubercolare è documentata dal reperto positivo di bacilli di Koch nel liquor cerebro spinale.

Un caso di meningite tubercolare a ripetizione è stato più recentemente reso noto da Lotti. L'autore mette in evidenza in questo caso la mancanza di progressività dei disturbi con il succedersi delle varie « poussées » meningee. La ricerca del bacillo di Koch nel liquor è stata costantemente negativa, così pure la inoculazione nelle cavie; tuttavia Lotti ritiene non si possa met-

tere in dubbio la natura tubercolare del processo, essendo la malata affetta anche da morbo di Pott.

Come si vede da quanto ho fin qui succintamente ricordato i casi di guarigione sicuramente documentati appaiono assai scarsi rispetto alla grande frequenza della meningite tubercolare. Si comprende perciò la tendenza di alcuni autori a considerare come meningiti pseudo-tubercolari quelle forme guarite in cui non fu potuto dimostrare la presenza del bacillo di Koch. Tuttavia, qualora si tenga conto della scarsità del reperto dei bacilli di Koch, e del fatto che la loro dimostrazione riesce spesso impossibile pur nei casi in cui è fuori dubbio trattarsi di meningite tubercolare per il decorso e i reperti ulteriori dell'autopsia; mi sembra non si debba escludere la natura tubercolare del processo se non dopo avere effettuato tutte le ricerche e tra queste, importantissima la inoculazione nella cavia. È noto tuttavia che vi sono casi di mancata infezione della cavia o perchè i bacilli sono attenuati (Bezançon e Auclair hanno riferito di stipiti di bacilli di Koch prima virulenti per la cavia divenuti poi avirulenti), o perchè numericamente assai scarsi (Calmette infatti ha mostrato che occorre un determinato numero di bacilli per poter realizzare l'infezione nella cavia; anche con culture molto virulente occorrono almeno dieci bacilli e più spesso 50 per infettare l'animale), o perchè la cavia, ordinariamente molto recettiva, possiede qualche volta, una resistenza particolare. Ma se l'esito negativo della inoculazione nella cavia non basta per potere escludere la presenza di bacilli di Koch nel materiale iniettato, l'esito positivo si può ritenere abbia praticamente valore assoluto (come è noto infatti la tubercolosi spontanea della cavia si può dire praticamente sconosciuta).

L'inoculazione nell'animale dà certamente un responso tardivo ed è quindi di scarsa utilità quando si abbia bisogno di rapidi schiarimenti, ma nel caso che ci interessa può dimostrare la natura tubercolare di una sindrome che, basandosi sul più frequente decorso clinico, non avremmo considerata come meningite tubercolare.

D'altra parte è necessario prolungare il periodo di osservazione del paziente pur dopo avvenuta la guarigione, perchè a volte (come è avvenuto nel mio caso) possono osservarsi in seguito nuovi fatti clinici a carico di altri apparati, che per la loro natura chiaramente tubercolare, vengono a fornire dati di appoggio per interpretare analogamente della stessa natura anche la prima manifestazione morbosa.

Il caso che riferisco, anche per la scarsità delle osservazioni sicuramente documentate di meningiti tubercolari clinicamente guarite, credo mostrerà l'opportunità di queste considerazioni.

S. C., anni 3 1/2, da Rocca di Papa (Roma). Entra in Ospedale il 1° aprile 1928.

Nulla di notevole nella anamnesi famigliare; il padre nega lues ed altre malattie veneree; la madre non ha avuto aborti.

Un fratello del paziente gode buona salute.

Il paziente è nato a termine da parto eutocico.

Allattamento materno.

Ha avuto morbillo lo scorso anno; lievi disturbi intestinali all'inizio della dentizione.

Da 12 giorni febbre, agitazione, cefalea violentissima.

Es. obiettivo (1-4-28). — Condizioni generali gravi. Stato di nutrizione scadente. Colorito della cute pallido; mucose visibili piuttosto scarsamente sanguificate. T. 37°,5; polso r. 120, ritmico. Respiro piuttosto frequente di tipo normale. Micropoliadenopatia. Il bambino è notevolmente agitato.

Nulla di importante all'es. obb. dell'apparato respiratorio e circolatorio.

Torace: regolare. Ventre: avvallato, a barchetta. Fegato: palpabile all'arcata. Milza: nei limiti.

Es. sistema nervoso: Decubito a cane di fucile. Nulla a carico dei nervi cranici. Rigidità spiccata della nuca e della colonna vertebrale. Kernig presente; Brudzinski presente.

Notevole ipertonia degli arti inferiori per cui non si riescono a provocare nè i rotulei nè gli achillei.

Dermografismo vasoparalitico. Iperestesia generale.

Prima puntura lombare (1-4-29). Si estraggono circa 10 centimetri cub. di liquido limpido che fuoriesce a gocce ravvicinate:

Nonne pos. (++); Pandy pos. (++); Boveri pos. (++); albumina 0,80; reticolo assente.

Esame sedimento (ottenuto mediante centrifugazione prolungata).

Modica linfocitosi.

Ricerca dei bacilli di Koch negativa.

Esame fondo dell'occhio normale.

Cutireazione: positiva (umana e bovina).

Riassunto delle successive ricerche e del decorso clinico.

Punture lombari.

Seconda puntura (3-4-29). — Si estraggono circa 15 cc. di liquor che fuoriesce a pressione pressochè normale, leggermente opalino.

Nonne p. (++); Pandy pos. (++); Boveri pos. (++); albumina 0,80.

Reazione di Wassermann nel liquor negativa.

Citodiagnosi: linfocitosi modica (alla cellula di Nageotte: otto linf.).

Terza puntura lombare (9-4-29). — Si estraggono circa 10 cc. di liquor leggermente opalino, che fuoriesce a gocce piuttosto ravvicinate. Se ne iniettano cc. 5 in una cavia del peso di gr. 200.

Nonne pos. (++); Pandy pos. (++); Boveri pos. (++); albumina 0,70.

Reticolo assente.

Citodiagnosi: modica linfocitosi.

Quarta puntura lombare (5-5-1928). — Si estraggono circa 10 cc. di liquor opalescente che fuoriesce a pressione pressochè normale.

Nonne p. (+); Pandy p. (+); albumina 0,40.

Reazione Wassermann (2ª nel liquor): negativa.

Citodiagnosi: modica linfocitosi.

Quinta puntura lombare (4-8-1928). — Nonne-Pandy leggermente pos. Albumina 0,25. Reticolo assente.

Sedimento: assenza di linfociti.

Sesta puntura (4-11-1928). — L'ammalato è clinicamente guarito. Liquor fuoriesce a pressione normale, se ne estraggono circa 15 cc. Tutte le ricerche praticate in questo periodo (Nonne, Pandy, Boveri, albumina, reticolo, sedimento) riescono negative. Si inietta il liquido in due cavie del peso di circa gr. 200 l'una.

R. W. nel sangue del bambino: negativa.

R. W. nel sangue paterno e materno: negativa.

Fin dal 14° giorno di malattia il bambino cominciò lentamente a migliorare. La temperatura si mantenne in questo periodo oscillante tra 37°,5, 38°, presentando solo di rado qualche elevazione termica più notevole (39°).

Il 18 aprile (28° giorno di malattia) si notava: stato generale migliorato, polso rad. 96, ritmico; respiro normale per frequenza e per tipo, t. 36°,7. Diminuita la rigidità della nuca e della colonna vertebrale. Kernig-Brutzisky assenti.

Riflessi tendinei degli arti inferiori vivaci; Babinsky assente. Nulla a carico dei nervi cranici.

In 36ª giornata di malattia il paziente ebbe varicella, che si svolse con il decorso abituale.

Successivamente il miglioramento andò manifestandosi sempre più nettamente e il bambino si mantenne generalmente apirettico; in 50ª giornata di malattia si osservava solo leggera rigidità nucale e della colonna vertebrale.

Nel giugno ebbe pertosse per il che fu trasferito al reparto isolamento.

Nell'agosto stesso anno (dopo la puntura lombare praticata il 4 agosto) il miglioramento si accentua maggiormente; il bambino sta normalmente seduto sul letto, non piange nei movimenti del capo, infine può alzarsi e camminare.

La radiografia del torace praticata in questo periodo mostra una discreta adenopatia tracheo-bronchiale e una leggera accentuazione della trama polmonare.

L'esame obb. del torace mette in rilievo una notevole ipofonesi alla percussione delle prime 5 vertebre toraciche con d'Espine positivo a sinistra.

Verso la metà del mese di settembre il ginocchio sinistro apparve leggermente tumefatto e dolente. I movimenti attivi e passivi della gamba limitati.

La tumefazione del ginocchio sinistro si accentua; il bambino viene trasferito in chirurgia.

L'esame obbiettivo mostra il ginocchio sinistro piuttosto aumentato di volume, di consistenza pastosa, con temperatura locale aumentata, non ballottamento della rotula. Dolente la pressione sui capi articolari e sull'interlinea; limitazione netta dei movimenti attivi e passivi.

Con una puntura esplorativa non si riesce a estrarre liquido dall'articolazione del ginocchio sinistro.

Praticata la radiografia del ginocchio sinistro in posizione antero-posteriore si osserva: capi articolari leggermente allontanati, linea articolare poco netta; ispessimento dei capi e dei tessuti periarticolari.

Il bambino è inviato alla Colonia Marina di S. Marinella con diagnosi di osteoartrite tubercolare; esaminato recentemente (19-5-1929) è trovato in buone condizioni generali, si può alzare spontaneamente dal letto, camminare, ecc.; si osserva solo rigidità della gamba sinistra per anchilosi parziale del ginocchio che appare ancora aumentato di volume, ma non dolente.

La conferma della natura tubercolare della sindrome meningea presentata dal bambino venne chiarita nel settembre 1928 per il decesso della cavia inoculata nell'aprile dello stesso anno; l'autopsia della cavia infatti mostrò la tubercolizzazione di questa: praticato uno striscio del materiale caseificato delle ghiandole inguinali della zona d'inoculazione e colorato con il Ziehl-Nielson, si riscontrarono numerosissimi bacilli di Koch.

Delle due cavie inoculate con liquido cerebro-spinale nel novembre 1928 (quando il bambino appariva clinicamente guarito della affezione meningea) una morì naturalmente il 19-1-29; l'esame anatomico e istologico non rivelò lesioni tubercolari.

L'altra è aumentata regolarmente di peso (all'inizio gr. 300, il 18-4-29 gr. 600) sacrificata il 17-5-29 (gr. 625); non presentò segni di tubercolosi.

La natura tubercolare dell'affezione appare dunque chiaramente documentata. La malattia si è iniziata verso il 18 marzo 1928; si è manifestata con la sintomatologia ordinaria della meningite tubercolare; in seguito è andata lentamente ma continuamente migliorando. Nell'ottobre dello stesso anno il paziente appariva clinicamente guarito, il che è documentato anche dal risultato completamente negativo delle ricerche praticate sul liquido C. S. in novembre e dalla negatività della inoculazione delle cavie.

Non si può con sicurezza affermare quale sia stata la prima manifestazione tubercolare di cui ha sofferto il piccolo paziente. È probabile tuttavia che questa sia rappresentata dalla adenopatia tracheo-bronchiale, rivelata dall'esame clinico e dalla radiografia.

La manifestazione articolare appare doversi logicamente considerare come una nuova localizzazione tubercolare.

Interessante mi sembra il comportamento del liquido cerebrospinale; la linfocitosi è stata sempre modica; già alla terza puntura lombare non si osservava che scarso aumento nel numero dei linfociti; anche il tasso dell'albumina risultato leggermente aumentato alla prima puntura lombare è andato progressivamente e rapidamente diminuendo; più a lungo ha persistito la positività delle reazioni delle globuline; il reticolo di Mya è stato sempre assente. Infine la ricerca batterioscopica dei bacilli di Koch è riuscita co-

stantemente negativa, ma la loro presenza nel liquor è dimostrata dalla positività nella inoculazione nella cavia; evidentemente dovevano trovarsi in quantità tale da sfuggire all'esame diretto, ma sufficiente tuttavia per tubercolizzare l'animale di esperimento; in seguito quando il bambino risultò clinicamente guarito, il liquor si presentò perfettamente normale nè fu capace di infettare le cavie.

Questi fatti mi sembra potersi porre a confronto con i risultati sperimentali ottenuti da Renaud, Flatau, M.lle Taraponi che iniettando nel cervello e nello speco vertebrale di cani alcuni stipiti (poco virulenti?) di bacilli di Koch videro che questi erano eliminati e scomparivano dopo un certo tempo dall'inoculazione.

Le meningi presentano dunque, almeno per alcuni tipi di bacilli tubercolari, una resistenza maggiore di quella che si possa credere. Ma oltre alla maggiore resistenza dell'organismo e alla minore virulenza del germe va considerata la possibilità di lesioni anatomopatologiche diverse da quelle ordinariamente riscontrate.

Come è noto ordinariamente la meningite tubercolare si manifesta con una eruzione di tubercoli specie nelle meningi molli cerebrali, cui si associa una infiammazione essudativa a carattere gelatinoso, sierofibrinoso e anche sieropurulento, raramente purulento schietto.

Il processo si estende sempre dalla pia al cervello stesso (meningo-encefalite tubercolare).

In altri casi invece si tratta di tubercolosi miliare delle meningi; questa forma è prodotta dall'invasione delle meningi per parte di un gran numero di bacilli ed è quindi rapidamente mortale.

Sia l'una che l'altra forma non possono essere prese in considerazione nel mio caso.

Nelle forme localizzate (meningo encefalite localizzata, meningite tubercolare a placche) i bacilli giungono solo in alcune ramificazioni dei vasi meningei per cui si sviluppa una meningo-encefalite tubercolare localizzata; in questa forma si possono avere sintomi clinici di focolaio; nel liquor l'albumina è aumentata; la linfocitosi è frequente; sono stati riscontrati bacilli di Koch (Hasselt). Nel nostro caso, per la mancanza di sintomi a focolaio, si tende ad escludere la possibilità di una forma localizzata, come pure quella di un vero tubercolo cerebrale con « poussées » meningee consecutive a un'invasione bacillare del liquido cerebro-spinale.

Più interessante, dal nostro punto di vista, è quella forma di meningite acuta descritta da Landouzy e Gougerot col nome di bacillosi meningea senza tubercoli, bacillosi a forma meningea. Queste meningiti si presentano clinicamente con la sintomatologia nota, nel liquor sono stati constatati bacilli di Koch; all'autopsia si riscontrano le meningi solo congestionate e infiltrate, la pia madre è più o meno opacata e ispessita, negli spazi sottoaracnoidei vi è abbondante essudato, non si riscontrano tubercoli. All'esame microscopico non formazioni nodulari, ma solo congestione intensa e in alcuni tratti piccole zone di infiltrazione cellulare. Dunque tali meningiti non differiscono da quelle sierose e congestive da altre infezioni, che per la presenza di bacilli di Koch riscontrati all'autopsia, o in vita nel liquido estratto con la puntura lombare.

Poncet e vari autori con lui ritengono probabile che molte delle meningiti tubercolari guarite siano dovute a questa forma di bacillosi.

Non meno interessante mi sembra quanto è stato affermato da Tendeloo; secondo questo autore nelle forme anatomopatologiche caratterizzate dalla presenza nelle meningi e nel cervello di tubercoli miliarici e di liquido solamente sieroso (non gelatinoso o sierofibrinoso), si può avere un arresto di sviluppo dei nodicini e la guarigione clinica con ripetute punture lombari o punture del corpo calloso.

In accordo alla possibilità dell'esistenza di tale forma anatomopatologica (con essudato solamente sieroso) mi sembra dover riferire il mio caso caratterizzato da lievi modificazioni del liquor ed è probabile che le ripetute punture lombari abbiano agito favorevolmente sottraendo tossine e bacilli tubercolari.

Naturalmente non mi è possibile affermare se si tratti di guarigione definitiva o di remissione e la prognosi lontana, in base a quanto finora è noto, rimane tuttora oscura per la possibilità di ricadute mortali. Ad ogni modo mi è sembrato interessante segnalare questo caso di guarigione clinica o di remissione della meningite tubercolare, il quale si aggiunge alla non abbondante letteratura in proposito, e mostra che, se bisogna esser cauti nell'affermare l'esistenza di meningiti tubercolari guarite, qualora non si abbiano le prove sicure della natura tubercolare dell'affezione, occorre pure espletare diligentemente tutte le ricerche che valgano ad illuminarci sulla etiologia del processo morboso e non escludere la meningite tubercolare basandosi solo sul decorso clinico; forse in tal modo si avrà più spesso la possibilità di considerare come vere meningiti tubercolari quelle che altrimenti verrebbero comprese nel gruppo, non sempre ben determinato, delle meningiti pseudo-tubercolari.

RIASSUNTO.

L'A. riferisce un caso di meningite tbc. che presentava netta sintomatologia clinica di meningite e, alle prime punture lombari, *liquor* limpido con tasso di albumina aumentato, Nonne, Pandy, linfocitosi positive. Ad una quarta puntura lombare, praticata dopo poco più di un mese dall'inizio della malattia, si otteneva un *liquor* che presentava, rispetto ai precedenti, diminuzione notevole del tasso di albumina e modica linfocitosi; persistevano solo Nonne e Pandy positive.

Infine un'ultima (sesta) puntura lombare, praticata dopo circa sette mesi di degenza in Ospedale, quando il paziente era clinicamente del tutto guarito, dava un liquido C. S. chimicamente e morfologicamente normale.

La cavia iniettata con il sedimento, ottenuto mediante centrifugazione dal *liquor* estratto quando il paziente presentava sintomi meningitici netti, è morta dopo circa 5 mesi, e all'autopsia mostrava segni di tubercolosi generalizzata.

L'inoculazione con il *liquor* ottenuto dall'ultima puntura lombare, allorchè il paziente appariva guarito, è stata invece negativa.

Dopo circa 5 mesi di degenza in Ospedale il paziente ha presentato una osteoartrite tbc. del ginocchio S., il che costituisce evidentemente una conferma, fornita dall'ulteriore osservazione clinica, della natura tbc. dell'affezione meningea.

Il paziente, esaminato dopo più di un anno dall'inizio della malattia (inizio 18-3-1928, ultimo esame 19-5-1929), è stato trovato in buone condizioni di salute.

BIBLIOGRAFIA.

(1) ACHARD. Presse Méd., p. 69, 1920.
(2) BÉRIEL. Journ. de Méd. de Lyon, 1922.
(3) BEZANÇON et AUCLAIR. Citati da PETTENATI.
(4) CALMETTE. *L'infection bacillaire et la tuberculose.* II ed., Masson, 1920.
(5) CLAUDE. *Quest. Neur. d'actualité.* Masson, 1922.
(6) CRAMMER et BICKEL. Annales de Médecine, t. XII, n. 3, sett. 1922.
(7) HUTINEL et ROGER VOISIN. *Maladies des meninges.* In BROUARDEL et GILBERT, 1912.
(8) JEMMA. La Pediatria, 1907.
(9) FREYHAN. Deutsche Med. Woch., 1894, Bd. XX.
(10) FLATAU et M.lle TARAPONI. Citato da CLAUDE.
(11) GOUGEROT. Citato da HUTINEL e ROGER-VOISIN, in BROUARDEL GILBERT.
(12) LOTTI. Policlinico, Sez. med., 1924, p. 593.
(13) MAGGESI. Clinica Med. Ital., anno LIX, n. 6, nov.-dic. 1928.
(14) MORQUIO. Cit. da WALGREN.
(15) PETTENATI. Rivista Ospedaliera, sett. 1923.
(16) PERSIA. Policl., Sez. pratica, 23, p. 148.
(17) RUMPEL. Deutsche Med. Woch., 1907, Bd. XXXIII.
(18) RENAUD. Citato da CLAUDE.
(18) TENDELOO. Allg. Path., II ediz., p. 908, Springer, Berlin, 1925.
(19) ID. In BRAUER, ecc. *Handb. d. Tuberkolose*, Bd. 1, 1923.
(20) VAQUEZ et DIGNE. Gaz. des Hôpitaux, 1905.
(21) WALGREN. Acta medica Scandinavica, 1926-27, LXV, fasc. VIVI, p. 722.

Roma, 15 maggio 1929.

II.

ISTITUTO DI RADIOLOGIA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. A. BUSI.

Sindromi di spina bifida occulta.

DOTT. UMBERTO NUVOLI, aiuto.

Fra i numerosi malati frequentatori assidui delle cliniche neurologiche, ve ne sono di quelli affetti da speciali sintomatologie incerte della sfera radicolare lombo-sacrale, le quali però all'osservatore attento rivelano dei caratteri costanti che non possono mancare di colpirlo.

Tali pazienti, che spesso vengono classificati nella grande categoria dei neurastenici, giungono il più delle volte al neurologo dopo una lunga e varia trafila di esami e di visite.

Ora è il medico di famiglia che con la diagnosi di neurastenia cerca di definire una vaga fenomenologia di dolori lombari e sacrali irradiantisi alle natiche ed agli arti inferiori, dolori improvvisi a sorgere ed a scomparire, gravativi, od acuti e non legati ad alcuna causa etiologica apparente; ora è il dermatologo che di fronte ad una sindrome sclerodermiforme o di un

edema indurativo degli arti inferiori formula la diagnosi di trofoedema; ora è l'urologo che a disturbi urinari, sia all'esame dei reni che della vescica « *sine materia* », dà l'etichetta di neurosi; ora infine è il chirurgo ad invocare una causa nervosa di fronte alla necessità di amputare arti mutilati da ulceri ribelli. Molti di tali pazienti e specialmente quelli che presentando sintomi non obiettivabili che mal si adattano ai quadri clinici delle malattie classiche, finiscono poi fatalmente ed a ragione nei reparti neurologici degli Ospedali e delle Cliniche quando sulle sofferenze misconosciute s'impianta infine una vera neurastenia.

In questi ultimi due anni abbiamo avuto occasione di studiare sistematicamente un numero abbastanza rilevante di tali pazienti, i quali tutti all'esame radiografico hanno presentato spine bifide occulte sacrali spesso accompagnate da altre malformazioni più o meno spiccate del tratto lombo-sacrale. La costanza di tale alterazione scheletrica ci convinse che essa dovesse in qualche modo essere legata alla sindrome in questione: ricercando infatti nella letteratura, abbiamo trovato che anche il Leri ha segnalata l'esistenza di spine bifide occulte sacrali in disturbi trofici degli arti inferiori.

Egli ha descritto tre casi di trofoedema, un caso di dermatopatia leucomelanodermica a distribuzione radicolare, accompagnata da ulcerazioni torpide ed un caso di sclerodermia a striscie con atrofia muscolare.

In tutti l'indagine radiologica aveva rivelata la presenza di spine bifide occulte sacrali.

Riportiamo succintamente le storie cliniche dei casi principali da noi osservati:

N. M., ragazza 19enne, da qualche tempo avverte dolori vaganti nella parte bassa della schiena, nelle regioni glutee e nella regione postero-interna di ambedue le coscie.

Questi dolori a volte assumono una intensità tale, da costringere la paziente a mettersi in letto. Essi sono incostanti, si presentano ora a destra ora a sinistra, ed a detta della paziente cessano bruscamente come bruscamente si iniziano. Anamnesi remota e R. W. negative. Esame somatico e neurologico negativo, esiste solo una spiccata dolenzia alla compressione della prima vertebra sacrale.

La mancanza dei sintomi spinge i medici curanti ad ammettere fatti pitiatici. L'indagine radiologica della colonna lombo-sacrale da noi eseguita, dimostra la presenza di una schisi dell'arco neurale della prima sacrale.

A. D., giovane ventenne, entrato in Ospedale per tubercolosi polmonare. Durante l'esame obiettivo l'attenzione fu richiamata dalla presenza di numerose striscie rosse su entrambe le natiche, che potevano assomigliarsi a colpi di staffile. Esse erano longitudinali. Il paziente riferisce di aver tali striscie fino da bambino e che a volte esse si presentano più rosse, a volte sono appena apprezzabili.

Tali strie evidentemente erano dovute a disturbi vasomotori, per il fatto che scomparivano sotto la pressione e non erano di intensità costante. Non ha mai avuto sindromi dolorose degli arti inferiori.

Anche qui l'indagine radiologica ha dimostrato la presenza di una schisi dell'arco neurale della prima sacrale.

F. C., ragazza diciannovenne. Da circa 3 anni, insieme a dolori vaghi dell'ultima porzione della schiena e delle natiche, irradiantisi alle coscie, nota un senso di calore localizzato alle natiche stesse, che interviene a intervalli irregolari: le natiche si arrossano, diventano calde e qualche volta si gonfiano insieme alla radice delle coscie. Tale stato dura da due o tre giorni ad una settimana circa, poi tutto rientra nella normalità. L'esame neurologico è negativo, la sensibilità integra. La palpazione del sacro è dolente e fa percepire nettamente una schisi abbastanza estesa. L'indagine radiologica mostra una larga schisi di tutto il sacro.

D. M., di anni 36. Da circa tre anni ha cominciato ad avvertire dolori vaghi alla porzione più bassa della schiena con disturbi dell'urinazione, consistenti in difficoltà della minzione, dolore alla fine di essa, e qualche volta senso di peso alla regione vescicale. Mai febbre. L'esame dell'urina ripetuto numerose volte ha sempre dato esito negativo.

La cistoscopia ha mostrato pareti vescicali del tutto normali.

L'indagine radiologica eseguita per l'apparato urinario ha mostrato la presenza di una schisi del primo arco neurale del sacro. Il sacro è formato di 6 pezzi.

Abbiamo allora voluto ricercare se esistessero disturbi trofici a carico degli arti inferiori ed abbiamo riscontrato evidentissime su entrambe le natiche, delle strie di atrofia cutanea, in tutto simili come disposizione alle strie rosse osservate nel caso precedente, le quali apparivano biancastre, leggermente infossate nella cute circostante senza traccia di pori cutanei ed assai simili nella loro apparenza alle strie gravidiche o a cicatrici assai vecchie da ferite da taglio.

G. C., di anni 30, è stata sempre bene fino ad un anno fa quando cominciò a notare un gonfiore transitorio dei piedi e delle gambe, specialmente accentuato a sinistra. In questi ultimi tempi tale gonfiore si è trasformato in una succulenza dei tessuti per cui, affondando il polpastrello del dito sul piede e sulle gambe, rimane un'impronta abbastanza profonda.

Da circa tre mesi soffre di una pesantezza dolorosa di tutto l'arto sinistro più accentuato nella gamba e al ginocchio.

La paziente nota anche una certa astenia in questo arto, per cui le pare che il ginocchio si pieghi sotto il peso del corpo. L'esame nervoso è negativo, si nota una lieve dolenzia della regione edematosa. La compressione sul sacro riesce dolorosa: la radiografia della regione lombo-sacrale ha mostrato l'estendersi del « hiatus sacralis » fino alla terza sacrale.

L. L., di anni 32. Da circa tre anni ha cominciato a notare dolori della regione lombare di sinistra, che si irradiano, all'arto inferiore corrispondente, il quale saltuariamente diviene edematoso, specie nel piede e nella gamba.

Le crisi dolorose a volte sono violente, a volte gravative; il gonfiore del piede assai speso coincide con essa. Durante le crisi dolorose la paziente ha bisogno frequentissimo di mingere (a volte anche ogni mezz'ora), dopo la minzione avverte forte bruciore all'uretra e dietro il pube; l'esame dell'urina è stato sempre negativo; un sanitario sospettò una calcolosi renale, per cui fu inviata al radiologo. L'indagine negativa per l'apparato urinario rivelò invece una schisi sacrale delle due prime vertebre con sacro formato di sei pezzi.

O. E., di anni 41. Verso i 28 anni la p. in seguito ad una perfrigerazione della parte bassa del corpo (bagnatura prolungata) fu colpita da dolori retropubici piuttosto intensi con bisogno frequentissimo di urinare, a volte emettendo soltanto poche goccie di urina; subito dopo la minzione intervenivano dolori violenti. Malgrado questa fenomenologia le urine mantenevano aspetto normale, fu tuttavia fatta diagnosi di cistite e la p. fu sottoposta a cure adeguate, senza alcun risultato apprezzabile.

Un urologo eseguì la cistoscopia e trovò la mucosa e la capacità vescicale completamente normali. Anche l'esame dell'urina ripetutamente eseguito non rivelò nulla di notevole. La paziente continuò ad avere disturbi piuttosto gravi per circa sei anni, quando essendo stata colta da insonnia ribelle praticò una cura prolungata di Dial Ciba, in seguito alla quale migliorarono notevolmente i disturbi vescicali. Attualmente essi ricompaiono se la paziente cammina a lungo, oppure se sta a lungo seduta, specialmente in ferrovia od in automobile.

L'esame neurologico è negativo, tranne per i riflessi rotulei, che sono assai vivaci. La compressione manuale in corrispondenza della 2ª-3ª sacrale riesce abbastanza dolorosa. L'indagine radiologica della regione lombo-sacrale ha messo in evidenza una schisi della terza sacrale.

M. C., di anni 23. Circa due anni fa fu colpito da dolori piuttosto violenti e continui nella regione lombare, che aumentavano con gli strapazzi corporei; la palpazione della colonna vertebrale rivelò allora un punto fortemente dolente fra la prima sacrale e la quinta lombare, per cui un sanitario, sospettando la presenza di un Pott, immobilizzò il paziente in letto per parecchi mesi. Alzatosi, incominciò a soffrire di nuovo. Indagando nell'anamnesi remota, si riscontra che il paziente ha lungamente sofferto di enuresi notturna da bambino e da giovanetto; passata l'enuresi, ha avuto disturbi della minzione consistenti in difficoltà nell'iniziarla tanto che doveva a volte passare qualche minuto prima che questa potesse avvenire. Dopo la minzione insorgeva senso di bruciore uretrale e retropubico. Qualche volta ha notato, per un periodo più o meno lungo non precisabile, un turgore edematoso del pene che non ostacolava l'erezione attenuandosi anzi durante quest'ultima per poi ricomparire appena cessata. L'indagine radiologica non ha messo in evidenza alcuna alterazione spondilitica nè in atto nè pregressa, rivela invece una sacralizzazione della quinta lombare con schisi ampia dell'arco neurale della quinta lombare e prima sacrale.

F. M., di anni 53. Nulla di notevole nell'anamnesi remota; bevitore e fumatore, è stato sempre frigido sensualmente ed, a suo dire, non ha mai avute erezioni completissime. Con tutto ciò contrasse matrimonio a 29 anni ed ebbe quattro figli. A 40 anni (1914) fu costretto per sei mesi ad un uso continuo della bicicletta su strade non buone. In seguito ad una gita più lunga del solito, scendendo dalla bicicletta per urinare fu colpito dopo la minzione da un dolore vescicale assai acuto, che durò circa un quarto d'ora, e si ripresentò tutte le volte che terminava di mingere. Attualmente queste cistalgie, divenute assai violente, durano più o meno a lungo da un quarto ad un'ora. In seguito con le cistalgie insorsero contrazioni spastiche, anch'esse dolorosissime, del cremastere, per cui i testicoli risalgono in alto verso il canale inguinale divenendo turgidi e dolentissimi. Fece cure varie senza alcun effetto; la cistoscopia e l'esame delle urine diedero sempre un esito negativo. Siccome il paziente era affetto da punta di ernia bilaterale, fu incolpata questa alterazione come patogenetica dei suoi disturbi. Si sottopose all'operazione ma senza nessun giovamento. L'indagine radiologica della colonna vertebrale dimostrò una larga schisi dell'arco neurale della prima sacrale con prolungamento in alto dell'hiatus sacrale terminale. Il sacro era formato di sei pezzi.

Fu sottoposto allora ad iniezioni epidurali di novocaina con notevolissimo giovamento nella fenomenologia sopra descritta.

C. M., di 45 anni. Forte bevitore in passato, ora astemio. Nega malattie veneree; ha moglie e figli, che godono buona salute. Nel 1926 il p. ha cominciato a soffrire di callosità molto moleste sotto la pianta dei piedi, che crebbero rapidamente, poi dettero luogo ad ulcera.

Questi fenomeni si accompagnavano a dolori vaghi ed a parestesie della regione lombare irradiantisi agli arti inferiori. Il paziente riferisce anche uno strano fenomeno, su cui egli stesso richiama la nostra attenzione: quando la

sua vescica è piena ed il bisogno di urinare si fa impellente, avverte un senso di dolore lancinante, che si fa più vivo all'inizio della minzione e che, partendo dalla regione lombare, corre lungo gli arti inferiori fino alla sede delle ulcerazioni. All'esame obbiettivo si osservano: trofoedema della metà inferiore della gamba destra; ulcerazioni a tipo perforante di ambedue le piante dei piedi, iperestesia a pantalone di cavallerizzo, abolizione dei riflessi achillei; dolenzia alla pressione delle prime vertebre sacrali e delle parti vicine.

La radiografia dei piedi mostra ossa integre a s.; a d. invece rivela un processo distruttivo a carico della prima falange dell'alluce. Questo paziente, sottoposto all'irradiazione del tratto corrispondente alle radici lombo sacrali per consiglio del prof. Busi, ne ha tratto notevole vantaggio: infatti l'ulcera perforante del piede sinistro è guarita residuando una semplice ipercheratosi; mentre a destra, pur essendosi notato qualche miglioramento l'ulcerazione permane sostenuta dal processo osteitico della I falange dell'alluce.

*
* *

Riportiamo ora due casi di disturbi trofici gravissimi degli arti inferiori accompagnati da mutilazione estesa dei piedi. Si trattava di due sorelle nelle quali la malattia si iniziò e decorse nell'identico modo.

F. Laura, anni 23. Nulla di notevole nel gentilizio se si eccettui la morte di un fratello di circa 18 anni avvenuta per fatti settici dovuti ad ulcerazione cronica dei piedi di natura non precisata. La paziente ebbe buona salute fino verso i 12 anni, epoca in cui cominciò ad avvertire crisi di freddo violento localizzato ai piedi e alla porzione inferiore delle gambe. Tali crisi erano così violente, che la paziente era costretta a porsi presso il fuoco; esse durarono per un periodo piuttosto lungo non precisato. Dopo una di queste crisi notò la trasformazione di una vescicola sull'alluce di destra, indolente, della forma e della grandezza di un fagiolo che dopo qualche tempo si ruppe con fuoriuscita di liquido sieroso. Sulla lesione residua si formò una crosta e sotto la crosta un'ulcerazione senza tendenza alla guarigione. Ogni volta che tale crosta veniva allontanata, si notava l'ingrandirsi e l'approfondirsi dell'ulcera. Tale stato durò parecchi mesi, in seguito il piede si gonfiò notevolmente. Tanto la lesione distruttiva quanto il gonfiore del piede erano indolenti. Così passò circa un anno, quando un giorno dall'ulcerazione furono espulsi dei frammenti di osso, sicchè l'alluce si accorciò notevolmente ed in ultimo fu ridotto ad un moncone ulcerato e facilmente sanguinante. In questo tempo le altre dita del piede si ritrassero in una posizione di flessione forzata divenendo quasi insensibili. Alcuni mesi più tardi si formò un'ulcera sulla pianta del piede che andò rapidamente approfondendosi, giungendo fino al piano osseo, distruggendolo e facendosi strada fino al dorso del piede, che ne risultò largamente perforato.

Esaminata da alcuni sanitari, fu emessa la possibilità si trattasse di una lepra mutilante, e siccome l'avampiede, in seguito alla lesione sopra descritta, era quasi ciondolante e di grave ingombro alla deambulazione, fu amputato all'Isolamento del Policlinico. La ferita operatoria guarì regolarmente e la paziente fu dimessa come guarita il 19 novembre 1921. Stette bene fino al gennaio del 1923, epoca in cui sul moncone si formò un gonfiore localizzato alla parte sua inferiore, indolente il quale si aprì dando luogo a fuoriuscita di sangue e liquido sieroso.

Ne residuò un'ulcerazione senza tendenza alla guarigione per cui la p. fu ricoverata in Clinica Dermosifilopatica ove in seguito a tutte le ricerche cliniche e di laboratorio venne esclusa la lepra ed emessa l'ipotesi che si trattasse di alterazioni neurotrofiche per cui fu trasferita nella Clinica delle Malattie Nervose. Durante tutto questo periodo fenomeni analoghi furono ad intervalli notati anche sul piede sinistro dove si formarono ulcerazioni sulle dita che portarono a mutilazioni parziali delle falangi del primo e del quinto dito. All'esame obbiettivo neurologico non si riscontra nulla di notevole se si eccettui una spiccata ed uguale vivacità dei riflessi tendinei degli arti inferiori.

A carico della sensibilità si rileva invece una lievissima ma sicura ipoestesia tattile termica e dolorifica nel piede e nel terzo inf. della gamba sinistra e in prossimità del moncone di amputazione a destra. I sensi specifici e gli organi interni nonchè la psiche sono normali. La reazione di Wassermann, eseguita sul sangue e sul liquor, riuscì negativa, e così pure le ricerche citosierologiche sul liquor.

All'esame del dorso si rileva un'accentuazione notevole della lordosi lombare con evidente scoliosi a convessità destra, dovuta probabilmente all'uso della protesi. A carico dell'arto inferiore destro si nota l'amputazione della gamba al suo terzo inferiore. Sul moncone si scorge un'apertura crateriforme sul cui fondo sporge l'osso tibiale di aspetto necrotico. L'ulcerazione secerne un abbondante liquido sieroso e dà luogo a facili e notevoli emorragie.

Sui bordi dell'ulcera si nota un deposito crostoso che insensibilmente passa in una cute cianotica ed ipercheratosa. A mano a mano che ci si allontana dall'ulcerazione la pelle, da prima ruvida e di temperatura inferiore alle parti prossimiori, va acquistando i caratteri della cute normale, se si eccettui una certa succulenza che può seguirsi fino al ginocchio. Per essa la gamba destra appare un poco più voluminosa della sinistra, infatti la misurazione comparativa delle due gambe dà al terzo superiore 31 cm. e mezzo a destra, 29 cm. a sinistra, terzo medio 30 cm. a destra, 28 cm. a sinistra, al terzo inf. 27 1/2 cm. a destra, 23 a sinistra.

L'indagine radiografica del tratto lombo sacrale mostrò la presenza di una schisi dell'arco neurale della prima sacrale. L'iniezione intrarachidea di lipiodol non rivelò nulla di notevole.

F. Costanza, sorella della precedente, di anni 21, godè buona salute fino all'età di 15 anni, quando una sera nell'andare a letto si accorse che sulla faccia inferiore dell'alluce destro si era formata una specie di abrasione assolutamente indolente che in seguito si trasformò in un forellino in cui si poteva introdurre la punta di un ferro da calza. A poco a poco questo forellino si ingrandì trasformandosi in un vera ulcerazione, che si approfondì fino alle ossa espulse in parte sotto forma di sequestri.

La paziente qualche volta ha notato parestesia sotto forma di formicolii accompagnate raramente da dolori lancinanti. Successivamente si formò come nella sorella, una ulcerazione sulla pianta del piede destro che pure andò approfondendosi fino al piano osseo. A poco a poco con sequestri successivi venne eliminata quasi tutta l'impalcatura ossea tarsale e metatarsale all'infuori del calcagno e di qualche pezzo di metatarso. Anche per essa fu formulata la diagnosi di lepra mutilante che poi venne esclusa in modo assoluto nella Clinica Dermosifilopatica.

Fu anche per tale inferma emessa l'ipotesi di alterazioni neurotrofiche. All'esame obbiettivo si nota anche qui assenza completa di sintomi nervosi ad eccezione di riflessi tendinei esagerati, ma bilateralmente uguali, negli arti inferiori.

Anche qui si osserva un'evidente ipoestesia tattile, termica e dolorifica nelle regioni cutanee prossime alla regione distrofica dell'arto inferiore destro. Come per la sorella tutte le ricerche di laboratorio sono riuscite negative. All'esame della colonna vertebrale si osservano gli stessi fatti messi in rilievo nel caso precedente. A carico del piede destro si nota una notevolissima deformazione; le parti sono retratte e l'intera impalcatura ossea non è più palpabile attraverso i tegumenti, che sono più freddi che di norma e cianotici. Sulla pianta del piede esiste una vasta e profonda ulcerazione secernente abbondantemente liquido sanioso e facilmente sanguinante. Alluce e secondo dito scomparsi, le altre dita sono raggrinzite e molli per la mancanza di sostegno osseo.

L'arto inferiore sinistro presenta piede tozzo e piatto ipercheratosico. Tutto l'arto inferiore destro appare più voluminoso del sinistro a cominciare dalla coscia ed il suo aumento si fa tanto più manifesto quanto più si discende in basso. Infatti la coscia s. alla sua metà presenta 36 cm. di circon-

ferenza, la coscia d. 37; la gamba s. alla sua metà presenta 35 cm. di circonferenza, la gamba d. cm. 37. Anche qui l'indagine radiologica del tratto lombo sacrale mostrò la presenza di una schisi dell'arco neurale della prima sacrale. L'iniezione di lipiodol nello speco vertebrale non rivelò nulla di notevole.

Prima di procedere oltre crediamo opportuno soffermarci su questi due casi di speciale importanza.

Ci troviamo infatti di fronte ad una strana sindrome famigliare, tre membri di una stessa famiglia, due sorelle e un fratello, come risulta dall'anamnesi, sono colpiti da una stessa forma morbosa: mutilazioni estese degli arti inferiori da cause assolutamente ignote. Esclusa la lepra e le altre malattie infettive e parassitarie, non rimaneva che pensare alle mutilazioni da ematoporfirinuria, che fu esclusa facilmente con l'esame delle urine.

D'altra parte la fenomenologia clinica non poteva in alcun modo inquadrarsi nella sindrome sopradetta. Fra i disturbi trofici di origine nervosa si sarebbe potuto pensare, specialmente nel caso della Laura F., al morbo di Rainaud. Contro tale ipotesi sta:

1) l'assenza assoluta della ischemia, mentre esiste piuttosto una congestione, per cui le parti ulcerate sanguinano con estrema facilità dando luogo talvolta a profuse emorragie;

2) l'assenza assoluta delle crisi dolorose, che sono anche esse sostituite da anestesie subiettive ed obbiettive;

3) il carattere delle lesioni, che invece di presentarsi con la necrosi delle porzioni più distali per fatti ischemici, si presentano con processi ulcerativi, che si iniziano improvvisamente. Tali ulcerazioni, precedute dalla formazione di vescicole, si iniziano dai tessuti più superficiali per poi approfondirsi fino a raggiungere il piano osseo ed a distruggerlo ricordano piuttosto le ulceri perforanti tabetiche o meglio l'ulcera perforante del piede. Fu solo per accidentalità che, praticando la radiografia della colonna lombo-sacrale la nostra attenzione fu richiamata sulla presenza di una schisi dell'arco neurale della prima sacrale esistente in entrambe le inferme. Questa coincidenza ci sembrò strana e, dato il carattere familiare della lesione, volemmo sottoporre alla stessa indagine radiologica un'altra sorella delle pazienti perfettamente sana, che mostrò una assoluta normalità della colonna vertebrale e del sacro.

Questo fatto ci confermò nel sospetto che la schisi vertebrale notata nelle due inferme potesse avere qualche rapporto con la fenomenologia clinica, e fu allora che cominciammo a ricercare sistematicamente la schisi vertebrale occulta in tutti quei pazienti, che avessero presentato disturbi trofici degli arti inferiori od una sindrome della sfera radicolare lombo sacrale senza caratteri ben definiti. Fummo perciò non poco meravigliati di riscontrare in tutti questi pazienti una spina bifida occulta sacrale più o meno manifesta. Successivamente, anche in un caso di ulcera perforante bilaterale dei piedi capitato alla nostra osservazione e sopra riportato, riscontrammo

pure la presenza di una tale alterazione vertebrale. La costatazione di una schisi sacrale nelle due inferme sopra menzionate non avrebbe avuto alcun valore clinico e patogenetico se fosse stata isolata; inquadrata invece nella numerosa casistica sopra ricordata ci sembra acquistare un valore che sarebbe per lo meno azzardato il misconoscere.

Sia dai casi caduti sotto la nostra osservazione personale, come da quelli riportati da Leri, risulta evidente la relazione fra i disturbi trofici su descritti nel territorio d'innervazione delle radici lombo-sacrali, e la presenza di una spina bifida occulta sacrale.

Risulta pure che tali disturbi possono avere parecchie gradazioni ed andare dalle semplici alterazioni vasomotorie, all'atrofia cutanea, alla sclerodermia, all'edema indurativo, alle vera ulcera perforante. Abbiamo in ultimo i due casi sopra citati di estrema gravità con estese mutilazioni, che noi non sapremmo riportare ad una causa patogenetica diversa, dato che esistono tutti i gradi di passaggio fino ad essi.

Pur non ritenendo che le lesioni riscontrate siano prodotte dall'alterazione ossea che si rende visibile all'indagine radiologica, crediamo tuttavia che essa debba considerarsi come un sintoma rivelatore di altre alterazioni di sviluppo neuro-meningee, causa vera delle entità morbose in questione.

È vero che nelle due sorelle, di cui sopra è riportata la storia clinica, l'iniezione di lipiodol nello speco vertebrale non ha rivelato alterazioni apprezzabili delle guaine meningee nè del sacco terminale, ma ciò non esclude affatto la possibilità di lesioni nervose, le quali possono essere indipendenti per la loro gravità delle malformazioni ossee o meningee osservate.

A questo proposito ricordiamo un caso dove, malgrado la presenza di una sacralizzazione e di gravissime alterazioni del sacco terminale rilevate con l'iniezione endorachidea di lipiodol, non esisteva che una sindrome sciatica frustra di assai lieve entità. Noi sappiamo che nel feto il midollo spinale occupa tutta la lunghezza dello spazio del canale vertebrale, e solo in seguito lo vediamo arrestarsi alla seconda vertebra dorsale. L'accrescimento della colonna vertebrale e del midollo, ad un certo punto non vanno più di pari passo, e mentre la colonna vertebrale continua a svilupparsi e a crescere in lunghezza, il midollo spinale si arresta nel suo sviluppo sicchè in ultimo risulta notevolmente più corto dello speco vertebrale. Ne consegue come gli elementi nervosi terminali e più specialmente le radici corrispondenti ai nervi del plesso lombosacrale, vengono a subire uno stiramento da parte degli elementi ossei. Questo gioco complicato deve svolgersi con una perfetta armonia, onde sia possibile in seguito una normale funzionalità degli elementi nervosi. Basta anche una lieve anomalia nell'accrescimento nelle parti ossee, perchè gli elementi nervosi, nel loro più delicato periodo formativo, vengano sottoposti a stiramenti abnormi, che in seguito potranno rivelarsi con alterate funzioni di essi e quindi con alterazioni degli organi innervati. Secondo noi la spina bifida occulta potrebbe stare ad indicarci le modalità patologiche che hanno presieduto allo sviluppo della colonna vertebrale ed hanno portato alle an-

zidette lesioni. A questo proposito potrebbe forse darsi che lo stesso valore sia da riconoscersi alle sacralizzazioni accompagnate da sciatica. Moltissime volte infatti abbiamo riscontrato la sciatica esistente dal lato opposto di una emisacralizzazione. Moltissime volte pure abbiamo visto la sciatica da un solo lato quando la sacralizzazione era bilaterale e non si notavano differenze apprezzabili nelle imagini ossee dei due lati. Con questo non si deve negare la possibilità di irritazioni dirette delle radici nervose da parte di vertebre sacralizzate, specialmente quando la sacralizzazione sia accompagnata da fatti artritici delle encondrosi neoformate.

Riassumendo, le eventuali alterazioni che possono riscontrarsi nel tratto lombo sacrale della c. v. non devono essere interpretate come la causa patogenetica dei disturbi notati, nè ad essi direttamente bisogna chiederne conto, ma devono essere considerati come l'espressione di alterazioni di sviluppo di tutto il tratto corrispondente. A volte perciò piccole lesioni ossee possono essere la spia di gravissime alterazioni nervose, come d'altra parte assai gravi alterazioni ossee e del sacco meningeo terminale possono accompagnarsi a lievi alterazioni nervose o anche alla perfetta normalità funzionale.

La questione va posta perciò entro limiti molto estesi, dovendosi ricercare la causa dei disturbi non nell'alterazione visibile, ma nei processi formativi che si sono svolti, o nella maggiore o minore possibilità di adattamenti che tali processi formativi alterati hanno creato. Non si dovrà quindi dare importanza a tutte le anomalie di sviluppo trovate in questa regione, ma crediamo dover assegnare loro un valore indubbio quando esistano fatti clinici che possono essere messi in rapporto con essi.

Dall'esame delle nostre storie cliniche ci sembra si delineino tre sindromi fondamentali associate alla presenza di spina bifida occulta sacrale:

1) sindrome algica (la meno grave);

2) sindrome trofica (la più grave, che può giungere fino alle mutilazioni);

3) sindrome urogenitale (1).

I limiti di queste sindromi non sono però netti osservandosi tutti i gradi di passaggio che stabiliscono un sicuro legame tra loro.

Si tratta per lo più di ammalati i quali ricorrono al medico per disturbi mal definibili. Generalmente si lamentano di dolori vaghi localizzati alla regione lombare, alle natiche, agli arti inferiori. Tali dolori hanno il carattere di essere incostanti, mutevoli, ora dal lato destro ora dal lato sinistro, di intensità varia, a volte semplicemente gravativi, a volte assai vivi. Non si accompagnano a fenomeni obiettivi nervosi apprezzabili. In altri casi i dolori mancano completamente o quasi, il quadro è invece dominato da disturbi

(1) A questo proposito ricordo le osservazioni eseguite, dietro suggerimento del prof. Busi, dal dott. Ottonello il quale ha rilevato frequentissima la concomitanza della calcolosi renale con alterazioni congenite della C. V. lombo-sacrale. Ciò conferma i rapporti di sviluppo fra apparato urinario, colonna vertebrale e sistema nervoso.

trofici di intensità varia, che possono andare dalle semplici alterazioni vasomotorie fino alle mutilazioni con tutti i gradi di passaggio intermedi. Altre volte ancora il quadro è dominato da sindromi della sfera urogenitale che possono mentire le affezioni più disparate e vengono spesso confusi con i disturbi cistitici. I pazienti infatti ricorrono al medico per un bisogno frequente di urinare specie quando assumono la posizione supina o quando stanno a lungo seduti. Alla fine della minzione essi sono spesso tormentati da contrazioni spasmodiche del collo vescicale assai dolorose, che possono accompagnarsi a contrazioni spastiche dei cremasteri anche esse dolorosissime. Tali pazienti qualche volta hanno *frigidità sessuale*, erezione incompleta od assente e specialmente nei primi anni di vita l'enuresi notturna è assai frequente. Uno dei sintomi obiettivi che ci sembra assai costante è la dolenzia alla compressione sacrale, che è sede della schisi. Questo sintoma va sempre ricercato. Negli individui magri, quando la schisi raggiunge una certa vastità, può facilmente essere riconosciuta alla palpazione.

La schisi di qualche vertebra sacrale è assai spesso accompagnata da sacralizzazione della V lombare oppure il sacro risulta formato da 6 pezzi rimanendo invariato il numero delle vertebre lombari e dorsali. Quanto alla cura, il Leri ha vantato ottimi risultati da interventi chirurgici che liberando il midollo e le radici dalla compressione esercitata da eventuali briglie meningee, avrebbero portato notevole giovamento agli ammalati ed a volte anche la guarigione. Negli edemi indurativi egli consiglia dei drenaggi stabiliti con tubi di caucciù fra l'arto inferiore affetto e la parete addominale. Per ciò che riguarda gli interventi locali sul sacro non abbiamo creduto opportuno sottoporvi i nostri pazienti dato che nella maggior parte di essi l'iniezione endorachidea di lipiodol non aveva svelato la presenza di ostacoli apprezzabili alla sua discesa.

D'altra parte per il concetto che noi ci siamo formati della malattia in questione crediamo che ben poco possa attendersi da un intervento locale, che potrebbe di per sè stesso produrre nuovi disturbi per le sue conseguenze cicatriziali in una regione delicata e di struttura anatomica complessa.

Qualche vantaggio abbiamo ottenuto nelle forme dolorose accompagnate da fenomeni spastici a carico della vescica dalle iniezioni isotoniche epidurali di una soluzione di novocaina al 2-3 %.

Abbiamo anche tentato l'azione calmante della diatermia ma veramente con scarso risultato. Una terapia che vogliamo tentare è l'irradiazione delle radici lombosacrali e siamo incoraggiati a ciò dagli ottimi risultati ottenuti dal prof. Busi nell'ulcera perforante del piede.

***

Uno speciale ringraziamento rivolgo al dott. C. Enderle al quale sono dovute tutte le osservazioni neurologiche di questo lavoro.

RIASSUNTO.

L'A. delinea tre sindromi associate alla spina bifida sacrale occulta: 1) sindrome algida, con dolori vaghi, incostanti, nella metà inferiore del corpo; 2) sindrome trofica, che va dalle semplici alterazioni vaso-motorie alle mutilazioni; 3) sindrome uro-genitale, che può mentire fenomeni cistici, accompagnarsi a frigidità sessuale, ecc.

L'A. riferisce 12 storie cliniche.

BIBLIOGRAFIA.

1. ABELS H. *Spina bifida occulta.* Wien. klin. Woch., vol. 24, pag. 1684, 1911.
2. AINESEN AIRNE I. A. *Enuresis e Spina bifida* (in norvegese). Norsk. magaz. f. Leegevidenskaben, vol. 85, n. 4, pag. 299, 1924.
3. ALLENBACH E. *Contracture spastique des membres inférieurs par « spina bifida occulta ».* Rev. d'orthop., vol. 144, n. 4, pag. 347, 1927.
4. ALTSCHUL W. *Ist die Spina bifida occulta als pathologischer Befund anzuschen?* Med. Klin., vol. 20, n. 45, pag. 1567, 1924.
5. ASCHER F. *Ueber eine typische Erscheinung der Spina bifida occulta.* Arch. f. d. orthop. Chir., vol. 23, n. 5, pag. 716, 1925.
6. BALASEV V. *Spina bifida occulta.* Vracebnoe selo, vol. 10, n. 7, pag. 495, 1927 (in russo).
7. BARNET J. *A study of merorachischisis (Spina bifida occulta).* American Journal of dis. of children, vol. 5, pag. 285, 1913.
8. BECK O. *Spina bifida occulta und ihre ätiologische Beziehung zu Deformitäten der unteren Extremität.* Ergeb. d. Chir. u. Orthop., vol. 15, pag. 491, 1922.
9. ID. *Kritischer Beitrag. z. Spina bifida occulta.* Zeitschr. f. orthop. Chir., vol. 43, n. 1, pag. 21, 1922.
10. ID. *Spina bifida occulta und angeborener Klumpfuss.* Münch. med. Woch., vol. 67, pag. 316, 1920.
11. BIBERGAIER E. *Die klinische Bedeutung der Spina bifida occulta.* Berl. klin. Woch., vol. 50, pag. 1481, 1913.
13. BIBERGEIL. *Die Beziehung der Spina bifida occulta zum Klauenfuss.* Zeitschrift f. orth. Chir., vol. 33, pag. 225, 1913.
13. BONSMANN M. R. *Zur Frage des familiären Auftretens der Spina bifida und Enuresis.* Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilk., vol. 74, n. 5-6, pag. 343, 19222.
14. BRÉCHOT A. *Incontinence dite essentielle d'urine etc.* Progr. méd., vol. 54, pag. 39-43, 1926.
15. BUFALINI M. *Sindromi paralitiche tardive in individui adulti affetti da spina bifida occulta.* Chir. d. org. di mov., vol. 11, fasc. II, p. 137, 1926.
16. CHUTE A. L. *The relation between spina bifida occulta and certain cases of retention.* Journ. of Urol., vol. 5, n. 4, pag. 317, 1921.
17. CRAMER F. I. *Ein Beitrag z. Krankheitsbild der Blasenstörungen bei Spina bifida occulta.* Zeitschrift f. urol. Chir., vol. 21, fasc. 3-4, pag. 235, 1926.
18. DARCOURT G. *La cure opératoire de la spina bifida chez l'enfant.* Sud méd. et chir., vol. 58, n. 2060, 1926.
19. DELBET. *Intervention contre les mictions nocturnes etc.* Journ. des practiciens, année 38, n. 6, pag. 81, 1924.
20. DELHAJE A. *Trofoedema di Meige nella spina bifida occulta.* Vlaamsch geneesk. tijdschr., vol. 5, 1924 (in fiammingo).
21. DEUTSCHLANDER. *Spina fibida occulta.* Arztlicher Verein zu Hamburg, 13-VI-1920.
22. DUBREUIL-CHAMBARDEL L. *La vraie et le fausse spina bifida.* Progr. méd., vol. 52, n. 14, pag. 217, 1924.
23. EBSTEIN. *Hypertrichosis und Spina bifida occulta.* Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk., vol. 43, pag. 81, 1911.
24. EICHLER P. *Zur Diagnose d. Spina bifida occulta.* Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr., vol. 36, n. 4, pag. 776, 1927.
25. ELSBERG. *Spina bifida occulta.* Journ. of nerv. a. ment. dis., vol. 38, pag. 289, 1911.

26. EWALD P. *Ueber die Spina bifida occulta.* Fortschr. a. d. geb. der Röntgenstr., vol. 18, pag. 276, 1912.
27. FINK JULIUS v. *Ein Beitrag zur pathologischen Anatomie und Klinik der Spina bifida etc.* Zeitschr. f. orth. Chir., vol. 42, n. 2, pag. 65, 1921.
28. FISCHER H. *Spina bifida occulta cervicalis.* Zeitschr. f. ärztl. Fortbild., vol. 24, n. 13, pag. 411, 1927.
29. FRANÇOIS J. *Diagnostic radiologique etc.* Scalpel, vol. 79, n. 24, pag. 517, 1926.
30. ID. *Diagnostic radiol. et lipiodolé de Spina bifida occulta.* Journ. belge de radiol., vol. 15, n. 5, pag. 486, 1926.
31. ID. *De la laminectomie lombo-sacrée dans certaines rétentions atc.* Journ. d'Urol., vol. 21, n. 2, pag. 161, 1926.
32. ID. *Diagnostic radiol. et lipiodolé de Spina bifida occulta etc.* Journ. belge de radiol., vol. 15, n. 2, pag. 119, 1926.
33. FUCHS. *Ueber Beziehungen der Enuresis nocturna etc.* Wien. med. Woch., vol. 60, pag. 1569, 1910.
34. GONZALES M. y JRMÉNEZ J. *Therapia de la « Spina Bifida ».* Arch. espanoles de ped., vol. 11, n. 1, pag. 5, 1927.
35. GUDZENT F. *Ischias und Spina bifida occulta.* Berl. klin. Woch., n. 11, p. 249, 1921.
36. HACKENBROCH M. *Zur Kasuistik, Pathologie und Therapie der Spina bifida occulta, etc.* Münch. med. Woch., vol. 69, n. 32, p. 1210, 1922.
37. HENNEBERG. *Spina bifida occulta.* Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych., vol. 24, pag. 380, 1921.
38. HENNEBERG R. und WESTENHOFFER M. *Ueber asymmetrische Diastematomyelie bei Spina bifida.* Monatschr. f. Psych. u. Neurol., vol. 33, p. 205, 1913.
39. HINTZE A. *Die Fontanella lumbosacralis und ihr Verhältniss zur Spina bifida etc.* Arch. f. klin. Chir., vol. 119, n. 3, pag. 405, 1922.
40. ID. *Enuresis nocturna: Spina bifida occulta und Epidurale Injektion.* Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., vol. 35, n. 4, p. 4484, 1922.
41. HOELEN ED. *Caso di Spina bifida occulta curato chirurgicamente.* Nederlandsch tijdschr. v. geneesk., vol. 67, tome I, n. 3, pag 252, 1923.
42. HOFMANN W. *Ueber den Röntgenbefund bei Enuresis nocturna.* Fortschr. a. d. Geb. der Röntgenstralen, vol. 26, pag. 322, 1919.
43. KEILLER V. H. *A contribution to the anathomy of spina bifida.* Brain, vol. 45, n. 1, p. 31, 1922.
44. KROLL M. e SCHUSTROFF H. *Ein Fall von Spina bifida.* Sammelbuch f. Neuropath., vol. 1, pag. 68, 1923 (in russo).
45. JANCKE. *Ueber eine Bettnässerfamilie, zugleich ein Beitrag zur Erblichkeit des Spina bifida.* Deut. Zeitschr. f. Nervenheilk., vol. 54, pag. 255, 1915.
46. LANCE. *Spina bifida occulta d'une vertèbre lombaire sacralisée etc.* Bull. de la Soc. de pédiatrie de Paris, vol. 22, n. 6, pag. 258, 1924.
47. ID. *Atrophie du membre infér. droit etc.* Ibid., vol. 19, n. 2, p. 120, 1921.
48. LÉRI ANDRÉ. *Contribution à l'étude du rôle du système etc.* Gaz. des hôp. civ. et milit., anno 95, n. 25, pag. 389, 1922.
49. ID. *Sur un cas de sclérodermie en bande et de vitiligo etc.* Bull. de la Soc. franç. de dermat. et syphil., n. 4, pag. 164, 1923.
50. ID. *Sur les injections épidurales de lipiodol etc.* Presse méd., vol. 34, n. 21, pag. 329, 1926.
51. ID. *Sur les injections épidurales de lipiodol etc.* Rev. Neur., anno 33, vol. I, p. 363, 1926.
52. LÉRI A. et LAMY L. *Vitiligo zoniforme ecc. Spina bifida occulta.* Bull. de la Soc. franç. de dermat. et de syphil., n. 3, pag. 127, 1923.
53. LÉRI A. et LAYANI F. *Incontinence dite « essentielle » d'urine etc.* Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris, vol. 31, n .26, p. 1296, 1922.
54. LICHTENBERG A. v. *Die klinische Abgrenzung des Krankheitsbildes der Inkontinenz bei Spina bifida occulta lumbosacralis un ihre operative Behandlung.* Zeitsch. f. urol. Chir., vol. 6, n. 5-6, pag. 271, 1921.
55. LOPEZ DURAN A. *Coesistencia de Spina bifida con deformidad de los artos inferiores.* Med. ibera, vol. 21, n. 518, pag. 289, 1927.

56. LUPO MASSIMO. *Sindromi lombo-ischialgiche di origine scheletrica*. Radiol. med., vol. 11, n. 3, pag. 121, 1924.
57. MARGULIS H. C. *Lmboischialgisches Syndrom und Spina bifida occulta etc.* Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psich., vol. 88, n. 4-5, pag. 550, 1924.
58. MASSABUAU, GUIDAL et MONTAGNE. *Spina bifida occulta; pied bot bilateral etc.* Bull. de la Soc. des Sc. méd. et biol. de Montpellier, anno 7, n. 3, p. 124, 1926.
59. MATZDORFF P. *Ueber Schmerzen und Gehstörungen bei Spina bifida occulta.* Deut. Zeitschr. f. Nervenheilk., vol. 76, n. 5-6, p. 349, 19244.
60. MERLINI. *Sulla spina bifida.* Pediatria (Archivio), vol. II, n. 1, p. 1, 1926.
61. NECK M. v. *Spina bifida sacrolumbaris avec pieds bots etc.* Arch. franco-belges de Chir., vol. 27, n. 3, pag. 289, 1924.
62. PERITZ G. *Enuresis nocturna und Spina bifida occulta.* Deutsch. med. Woch., vol. 37, p. 1256, 1911.
63. PICCININO G. *Disturbi vescicali e sessuali e dismorfie della colonna vertebrale lombosacrale.* Arch. di Radiol., vol. 3, n. 4, pag. 689, 1926.
64. PUUSEPP L. e ZIMMERMANN W. *Spina bifida occulta ecc.* Folia Neurop. Eston., vol. 5, n. 1, pag. 88.
65. PYBUS F. *Spina bifida.* Lancet, vol. 201, n. 12, pag. 299, 1921.
66. QUEYRAT L., A. LÉRI, RABUT. *Dermographie et thopographie unilatérale etc.* Bull. d. la Soc. franç. de derm. et de syphil., n. 4, p. 116, 1921.
67. QUEYRAT, A. LÉRI, ENGELHARD. *Lésion cutanée rappelant la sclérodermie en bandes et Spina bifida occulta.* Bull. et mém. de la Soc. méd. d. hôp. de Paris, vol. 37, n. 10, p. 437, 1921.
68. ROEDERER C. et LAGROT F. *Le diagnostic radiologique du Spina bifida occulta lombosacrée.* Journ. de radiol. et d'électrol., vol. 10, n. 6, p. 255, 1926.
69. ROEREN L. *Kritischer Beitrag zur Spina bifida occulta.* Zeitschr. f. orth. Chir., vol. 43, n. 4, pag. 491, 1924.
70. ROYAL HERBERT HOSPITAL-WOOLWICH. *Notes on an investigation into the relations between Enuresis and Spina bifida occulta etc.* Journ. of the Royal army med. corps, vol. 48, n. 1, 1927.
71. SAALMANN. *Kasuistischer Beitrag zur Kenntniss der Spina bifida.* Deutsche Zeitschr. f. Chir., vol. 120, pag. 387, 1913.
72. SAMBUROV D. *Terapia chirurgica delle ischialgie associate a spina bifida occulta.* Russkaja Klinika, vol. 6, n. 28, pag. 211, 1926.
73. SCHARNKE. *Enuresis und Spina bifida occulta.* Arch. f. Psych., vol. 53, p. 43, 1914.
74. SHERF. *Spina bifida occulta der Lendenwirbelsaule.* Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung, vol. 24, n. 21, pag. 685, 1927.
75. SEDLACKOVÁ E. e VOLICER L. *Spina bifida sacralis occulta.* Casopis lékaru ceskych, vol. 66, n. 36, pag. 1401, 1927.
76. SIMICSKA O. *Spina bifida occulta e sciatica* (in ungherese). Orvosi Hitilap, vol. 68, n. 2, pag. 20, 1924.
77. SPERANSKIJ A. *L'origine della spina bifida occulta ecc.* Vestnik. Chirurgii i pagranischnych oblastei, vol. 5, n. 13, pag. 82, 1925.
78. STEWART. *Absence of Sacrum etc.* Arch. of Surg., vol. 9, parte I, n. 3, pag. 647, 1924.
79. TAPIE J. VILLEMUR 12 LYON A. *Syndrome sympathique etc.* Gaz. des hôp. civ. et milit., vol. 99, n. 96, pag. 1541, 1926.
80. TREMBUR F. *Neuere .. Befunde bei erwachsenen Enuresis nocturna-Kranken.* Med. Klin., vol. 9, pag. 1494, 1913.
81. TURNBULL A. *Case of patency of the spinous processes simulating appendicitis.* Glascow med. Journ., vol. 107, n. 6, pag. 351, 1927.
82. TUTYSCHKIN P. *Ein seltener Fall von Spina bifida ecc.* Neurol. Zentr., vol. 33, p. 155, 1914.
83. VOLPE V. *Rachischisi lombosacrale ecc.* Radiol. med. vol. 10, n. 3, pag. 90, 1923.
84. WESKOTT H. *Spina bifida occulta und Ischias.* Klin. Woch., anno I, n. 13, p. 625, 1922.

III.

POLICLINICO UMBERTO I - REPARTO PER MALATTIE INFETTIVE
diretto dal Prof. T. PONTANO.

Peripachimeningite sacro-lombare e meningite purulenta da osteomielite del sacro clinicamente primitiva.

Dott. GIOACCHINO CHIUCINI, assistente.

Il caso clinico che mi accingo a descrivere ebbi occasione di osservarlo nel maggio 1928 durante il mio servizio di assistente presso il Reparto « Isolamento del Policlinico Umberto I » diretto dal Prof. Pontano. E' importante per la sua rarità e si presta a qualche interessante considerazione.

L'ammalato, un giovane di 17 anni, manovale, fu inviato al nostro Reparto da un Padiglione di Medicina del Policlinico.

Anamnesi. — Nulla di importante nel gentilizio. Sofferse nefrite acuta un anno fa, malattia, durata pochi giorni, e secondo quanto riferisce l'infermo, guarita senza lasciare postumi. Egli racconta che tre giorni addietro mentre era intento a raccogliere dell'erba è stato colpito improvvisamente da brividi di freddo diffusi a tutto il corpo; nella notte seguente ha avuto febbre alta ed ha incominciato ad avvertire forte dolore alla regione sacro-coccigea, dolore che è andato sempre più accentuandosi.

Esame obiettivo: Condizioni generali buone. Cute e mucose visibili rosee. Lingua fortemente impaniata un po' arrossata ai margini e alla punta. Polso ritmico, valido, di frequenza aumentata (92). Temp. 40,2. Nulla a carico dei polmoni e del cuore. Addome trattabile indolente. La milza si palpa all'arco costale, superiormente con la percussione si delimita sulla 7ª costola sull'ascellare media. Il fegato in alto è nei limiti normali, in basso non si palpa. Si provoca fortissimo dolore con la palpazione in corrispondenza dell'apice del coccige. La regione è lievemente tumefatta. Nulla a carico del sistema nervoso.

Esame delle urine: alb. tracce; zucchero: assente; nulla al sedimento.

L'esame obiettivo suesposto fu eseguito al 3° giorno di malattia quando l'infermo entrò in Ospedale. Al 4° giorno perdurando il dolore della regione sacro-coccigea fu fatta una esplorazione rettale con esito negativo. Il 5° giorno decorse senza alcun segno nuovo, ma al 6° comparve una rigidità del tronco e un accenno al Koernig: fu allora che i Sanitari con una puntura lombare estrassero liquido purulento, l'esaminarono e trasferirono l'infermo al nostro reparto con la diagnosi di meningite cerebro-spinale. Dirò che fino a quel giorno la temperatura si era mantenuta alta sui 40° continua, con leggere remittenze al mattino e le condizioni generali erano andate man mano aggravandosi.

La sera dello stesso giorno, tolsi con una puntura lombare liquido leggermente torbido che, coltivato in brodo, non dette sviluppo ad alcun germe; ed il giorno successivo fu praticata una puntura esplorativa nella regione sa-

cro-iliaca destra, che, dolente come nei giorni precedenti, si era tumefatta ed arrossata sensibilmente.

Con essa giungendo con l'ago profondamente nella parte alta e mediale della regione iliaca si estrasse pus; liquido purulento si estrasse con una puntura lombare fatta in luogo d'elezione, e liquido leggermente torbido con una seconda puntura lombare eseguita contemporaneamente uno spazio vertebrale sopra la precedente.

Tutto questo vario materiale venne coltivato, e così pure il sangue, e in ogni terreno di cultura si sviluppò lo stafilococco piogeno aureo.

A modificazione della diagnosi con la quale ci era stato trasferito l'infermo, quattro giorni prima, fu fatta quella di « setticemia stafilococcica, periostite del sacro, peripachimeningite e meningite purulenta ».

Il p. morì 4 giorni dopo e il risultato dell'autopsia fu il seguente:

Autopsia. — Infiltrazione purulenta lungo i fasci dei muscoli ileo costale, lungo dorsale e trasverso spinoso, di quei muscoli che vengono chiamati anche con il termine generico di « massa comune ». Detta infiltrazione era del resto assai limitata ad un breve tratto della regione sacro-iliaca di sinistra e in un punto affiorava con un piccolo zaffo di pus nel cellulare sottocutaneo della regione. A destra invece, laddove la regione confina con la parte alta della regione glutea esisteva, profondamente situato tra le inserzioni del medio e i fasci muscolari del grande gluteo, un po' all'esterno della articolazione sacroiliaca di D. una raccolta purulenta di circa 6-7 cm. di diametro che si continuava verso la linea mediana ove si scorgeva la sua origine dai fori del sacro. Verso il basso della raccolta passando rasente al grande legamento sacro-sciatico si affacciava al piccolo bacino senza però invaderlo.

Il sacro sezionato verticalmente secondo il diametro autero-posteriore faceva scorgere le areole delle masse spugnose dei corpi vertebrali ripiene di pus. Al di sotto l'infiammazione invadeva tutto quel tessuto cellulo adiposo, vasale, ligamentoso, che costituisce la perimeninge determinando una peripachimeningite purulenta, che, più evidente al tratto lombo-sacrale del rachide si diffondeva a tutto lo speco vertebrale.

Infine una meningo-mielite purulenta, che giungeva in alto fino ai peduncoli cerebrali e là bruscamente si arrestava, pareva completasse il quadro anatomo patologico così raro a vedersi e di aspetto così grave.

L'esame microscopico del midollo sezionato a varie altezze che il Prof. Dionisi colla sua abituale cortesia mi ha interpretato ha dato i seguenti risultati:

In corrispondenza della cauda: infiltrati a mantello di leucociti a nucleo polimorfo intorno all'avventizia dei vasi e alle radici. L'infiltrazione è più accentuata nei vasi dell'epinervio e del perinervio, meno nei vasi endoneurali. Nel perinervio talora si osservano emorragie.

In corrispondenza del cono: Infiltrazione di leuc. a nucleo polimorfo nelle guaine delle radici e intorno ai vasi della pia. Non si rinvengono alterazioni nella sostanza bianca, nella grigia e nel canale centrale.

Sul tratto dorsale e cervicale l'infiltrazione perimidollare ha gli stessi caratteri di quella delle sezioni precedenti. Le emorragie presenti nel tratto caudale non si rinvengono affatto in questi ultimi segmenti.

Il caso clinico accuratamente seguito e controllato al tavolo anatomico merita di alcune considerazioni:

L'infermo, un giovane manovale di 17 anni aveva sofferto di un attacco di nefrite acuta un anno prima della malattia in oggetto, nefrite che non gli aveva lasciato alcun disturbo e di cui non esistevano segni all'ingresso all'Ospedale. Allora, le urine non avevano fatto riscontrare altro che tracce mi-

nime di albumina, riferibili facilmente ad una albuminuria febbrile se si pensa che l'infermo si presentò all'osservazione dei medici al 3° giorno di malattia, e nei successivi esami non si erano riscontrati elementi riferibili ad una lesione renale pregressa o in atto. Un giovane, un adolescente si era dunque ammalato in pieno benessere con brividi di freddo e febbre alta. Poche ore dopo l'inizio della malattia era insorta una coccigodinia, un dolore vivo alla regione sacro coccigea.

Ai Sanitari che per primi l'osservarono non sfuggì il lieve arrossamento della regione suddetta, e da essi fu fatta anche, al 4° giorno, una esplorazione del retto che risultò negativa. Del resto i sintomi generali prevalevano notevolmente su quelli locali e lo stato generale del paziente era quello di un settico con la temperatura che si aggirava intorno ai 40° centigradi con la lingua notevolmente impaniata e la milza sensibilmente tumida.

E' da tenere conto però che, quantunque la diagnosi di setticemia poteva sembrare soddisfacente sì da spiegare tutti i sintomi che l'ammalato presentava, tuttavia mancava nell'anamnesi prossima ogni lesione od alterazione della pelle e delle mucose (angina, carie dentaria, foruncoli, ascessi, ferite infette od altro) che potesse esser presa in giusta considerazione circa l'entrata dei germi in circolo. La setticemia restava la diagnosi che si imponeva pur dovendola considerare di origine sconosciuta.

Ma al 6° comparve un accenno al Koernig: fu eseguita una puntura lombare ed estratto liquido purulento che fuoriusciva a gocce molto ravvicinate. L'esame microscopico fece riconoscere moltissimi polinucleati e scarsi germi prevalentemente dentro il protoplasma dei leucociti. Fu fatta diagnosi di meningite cerebro-spinale e trasferito l'infermo all'Isolamento. La sera dello stesso giorno, io, ripetendo la puntura lombare nel medesimo spazio intervertebrale nel quale era stata fatta precedentemente estrassi liquido quasi limpido o tutto al più leggermente torbido. All'infuori di qualche polinucleato non riuscii a scorgere nel sedimento alcun germe, non solo, ma una cultura di terreno in brodo nella quale feci cadere otto gocce dello stesso liquido risultò sterile anche dopo 48 ore! Le due punture lombari praticate nello stesso spazio intervertebrale a poche ore di distanza l'una dall'altra avevano dato risultati diversi.

Il giorno dopo, 7° dell'inizio della malattia, lo stato dell'infermo persisteva quasi invariato: sempre alta e continua la febbre, dolenti e un po' tumide ed arrossate le regioni sacrale e sacro iliaca di destra. Ivi con una puntura esplorativa si estrasse scarsa quantità di pus e subito dopo con una puntura lombare (seguendo con l'ago lo spazio intervertebrale del giorno prima) liquido purulento. Con lo scopo di rendersi conto allora del perchè 3 successive punture lombari davano così diversi risultati furono iniettati con discreta pressione nell'ago in sito 10 cmc. di soluzione fisiologica: fuoriuscì liquido purulento e subito appresso liquido chiaro simile all'acqua e che si esaurì poco dopo; quasi che l'acqua immessa avesse lavato una piccola cavità sepimentata endorachidea. Allora contemporaneamente fu fatta una seconda puntura lombare nello spazio soprastante, con essa fuoriuscì liquido quasi

limpido; iniettando altri 10 cmc. di soluzione fisiologica nell'ago posto inferiormente e dal quale era venuto fuori pus, tutta l'acqua iniettata riusciva dallo stesso ago rapidamente senza che fosse dimostrabile il suo passaggio attraverso l'ago superiore dal quale il liquido continuava ad uscire a goccia a goccia lentamente. Con gli aghi si penetrava adunque nello spazio endorachideo ma in questo il movimento del liquor era notevolmente alterato e non avveniva come normalmente accade come nei tubi comunicanti. Esistevano delle sepimentazioni multiple, al di sotto della dura madre, che spezzettavano in certo qual modo la colonna del liquor.

Lo stesso giorno col liquor purulento, col liquor chiaro, col sangue furono allestite diverse culture e da tutte si sviluppò un germe che aveva tutti i caratteri dello stafilococco piogeno aureo. Nè fu tralasciato l'esame radiografico che il sospetto di una lesione ossea appariva giustificato e seducente sì da spiegare tutto il quadro morboso, ma due radiografie del bacino con centralizzazione in corrispondenza della colonna sacrale furono negative per lesioni ossee. E appena riconosciuto l'ascesso nella regione sacro-iliaca destra fu discusso anche l'intervento operatorio che venne giustamente considerato superfluo sia per le condizioni gravi del paziente, ma sopratutto perchè la flogosi che aveva guadagnato già da almeno un giorno le meningi si propagava verso l'alto con discreta rapidità.

La diagnosi clinica di « setticemia stafilococcica, periostite del sacro, peripachimeningite e meningite purulenta » ci veniva confortata dopo 24 ore dal laboratorio perchè in tutte le culture seminate si sviluppò lo stafilococco piogeno aureo. Il germe di cui ci sfuggiva la porta di entrata si era localizzato nel sacro determinandovi una osteomielite acuta, aveva interessato il tessuto peripachimeningeo e raggiunto il midollo.

La flogosi che si svolgeva per contiguità aveva prima della dura madre colpito tutto quel tessuto intorno ad essa che costituisce la perimeninge. Questo tessuto che non esiste in corrispondenza delle ossa del cranio è invece abbastanza sviluppato in corrispondenza del midollo e più specialmente nella parte ossea sacrale dello speco vertebrale. E' là che l'infiammazione si era ravvivata, da una parte dirigendosi verso il midollo, dall'altra cercando una via di deflusso verso la regione sacro-iliaca destra ove si era venuta costituendo una raccolta di pus.

Nel nostro p. esistevano allora i sintomi di una irritazione parostale e meningea grave se si tien conto dei vivissimi dolori che fin dal primo giorno l'avevano colpito, dal 7° giorno in poi l'infermo si lagnava di vivi dolori alle faccie posteriori delle gambe, i movimenti attivi negli arti inferiori avvenivano in modo incompleto come pure i movimenti passivi, il Babinscki era accennato bilateralmente, gli Achillei e i Rotulei vivaci, la sensibilità dolorifica accentuata, le altre sensibilità davano risultati poco costanti.

Per quanto la dura madre fosse circondata da un largo strato di pus le funzioni nervose persistevano attenuate ma non spente.

La flogosi come ho riferito era più accentuata all'esterno che non dentro della dura meninge, ciò lo ha confermato e il reperto anatomo-patologico

macroscopico, e la lettura dei preparati microscopici del midollo sezionato a varie altezze e infine anche i sintomi nervosi periferici di carattere più irritativo che paralitico. Si deve con ciò pensare che il processo si sia svolto prevalentemente e precipuamente nello spazio epidurale della regione sacrale che in questa parte (a differenza della lunga porzione del canale vertebrale occupato dalla midolla dove è poco largo e quasi virtuale) acquista la sua maggior larghezza ed è occupato da un tessuto adiposo fluido e percorso da vene numerose e dai nervi sacrali e coccigei.

Forse perchè questa peripachimeningite ha prevalso sulla meningite nel tempo e nella misura che si devono considerare le alterazioni del midollo tardive, oserei dire quasi terminali, e i sintomi irritativi con prevalenza su quelli paralitici.

Ho accennato ai sintomi nervosi, gli altri, i generali erano quelli di uno stato sempre più grave: l'infermo andava incontro all'obitus fatalmente. L'8° e il 9° e il 10° giorno videro aggravarsi lo stato del paziente obbligato in decubito laterale con le coscie flesse sul bacino e le gambe sulle coscie.

In simili casi ogni terapia è giustificata e noi usammo fin dall'ottavo giorno tripaflavina per iniezioni endovenose ed endorachidee. Se ne iniettarono ogni giorno 9 cmc. endovena e 1 cmc. dentro il rachide, ma i risultati furono inapprezzabili: a parte il miglioramento sia pure brevissimo e transitorio e di cui non ci fu neppure l'accenno non si ebbero neppure quelle reazioni termiche o vasomotorie che seguono qualche volta l'iniezione di detta sostanza.

Credo interessante riferire che le ultime punture lombari riuscirono assai difficili: fummo costretti a ripeterle più volte senza che fosse possibile estrarre liquor ma soltanto scarsa quantità di pus.

Il sensorio dell'infermo fu vigile fino a poche ore prima della morte che avvenne all'11° giorno di malattia!

L'osteomielite del sacro è certo una forma poco frequente ad osservarsi. Se ne conoscono pochi casi fino ad oggi e gli osservatori che li pubblicarono furono spinti forse più dalla rarità della localizzazione morbosa, anzichè dalle caratteristiche del singolo decorso clinico. Per quanto le vertebre come il calcagno, l'astragalo, la rotula ecc., rappresentino le ossa corte preferite dallo stafilococco, pure l'osteomielite del sacro è una forma morbosa che per alcuni caratteri si distacca da tutte le altre forme di osteomielite e in parte anche da quelle vertebrali nelle quali essa per analogia viene comunemente descritta. Comunque però la si voglia considerare o fra l'osteomielite delle vertebre come ho già detto e come pensano alcuni autori francesi, tra cui Grisel, oppure distaccarla da essa facendole un capitolo a parte come pensano alcuni autori tedeschi fra cui Dehler e Gross, pur tuttavia essa viene in ordine di frequenza dopo l'osteomielite delle vertebre lombari. Gaudier e Bertein ne fanno uno studio dettagliato che si può leggere nella rivista di Chirurgia Francese del 1911 e ne riportano, conosciuti fino a quell'anno, 27 casi, mentre a 97 osservazioni risalirebbero tutti i casi di osteomielite vertebrale fino allora conosciuti.

Se si pensa che nel 1922 Madier riesce a raccogliere 106 casi di osteomielite delle vertebre in genere, e Fritzler nel 1924 ne riporta descritti 102 casi, si può ritenere che l'osteomielite del segmento sacrale è conosciuta oggi forse per 40 osservazioni.

Essa è più frequente negli adolescenti quando fanno la comparsa i punti secondari di ossificazione e nei maschi più che nelle femmine (dal 15° al 18° anno compare il 3° punto complementare d'ossificazione, ossia il punto dell'apofisi spinosa; al 15° anno le vertebre sacrali che conservavano fino a quell'età la loro reciproca indipendenza, si avvicinano, si mettono in contatto immediato e finiscono per saldarsi cosicchè alle 5 vertebre sacrali segue un pezzo unico: il sacro; inoltre verso il 18° anno cominciano a svilupparsi 4 nuovi punti, i punti marginali, che occupano la regione delle faccette auricolari e completano lateralmente il sacro. Come si vede dal 15° al 18° anno il sacro è sottoposto a un lavorio formativo non indifferente e che certo ha importanza nella patogenesi dei processi morbosi).

Mentre in 1/4 dei casi il trauma sembra che abbia notevole importanza, nel mio ad esempio non è dimostrabile; ma mi sia permesso ricordare che il mio ammalato fu colpito dal male improvvisamente, mentre era intento a raccogliere dell'erba. Se è vero che lo stafilococco predilige oltrechè gli organi ammalati o confusi anche le regioni congeste, perchè escludere dalla elettività di localizzazione le regioni sacrali del mio infermo che quelle parti non meno delle altre richiedevano sangue per lo sforzo da compiere?

Quasi costantemente anche queste forme sono determinate dallo stafilococco che talvolta, sebbene raramente, si associa allo streptococco. Decorrono con sintomi abbastanza imponenti, il brivido, la febbre, l'alterazione grave e progressiva dello stato generale caratterizzano l'inizio della malattia, sono per lungo tempo gli unici segni, creando così una grande difficoltà alla diagnosi.

Anche quando si forma l'ascesso, il che avviene con discreta frequenza in generale a livello della spina iliaca posterior superiore, la regione diviene pastosa, la pelle si arrossa e si solleva spinta dalla raccolta sottostante, ma anche allora è difficile precisarne l'origine ossea. Tuttavia questa tumefazione presenta i caratteri delle tumefazioni di origine vertebrale sulle quali Kirmisson ha insistito: « è allungata lungo la doccia vertebrale, di aspetto fusiforme, la sua superficie è percorsa da arborizzazioni vascolari, la palpazione non tarda a farvi conoscere la fluttuazione ».

Le osteomieliti sacrali hanno una marcata tendenza alla diffusione, indietro verso la natica e la regione lombare, in avanti dietro il retto, in basso verso l'arcata crurale seguendo le logge dello psoas.

L'invasione midollare diminuirebbe a misura che si discende in basso nella colonna e si osserverebbe nella proporzione del 20 % nelle osteomieliti sacrali, mentre sarebbe osservata nel 30 % nelle forme lombari e nel 50 % nelle cervicali.

Invece l'invasione dell'articolazione sacro-iliaca sarebbe quasi costante, specie al di sotto di 15 anni. Le complicazioni nervose sarebbero dunque rare:

riferendomi ai 27 casi sopra ricordati in soli quattro si videro comparire complicazioni midollari.

L'evoluzione, anche a prescindere dalle complicanze (ascessi, interessamento del sistema nervoso e dell'articolazione) è rapida e in pochi giorni mortale, la diagnosi è difficile, la prognosi è la più grave di tutte le forme di osteomielite vertebrale.

L'ideale della cura sarebbe di poter intervenire presto e consegnare l'ammalato nelle mani del chirurgo. L'intervento operatorio è stato eseguito più volte e con procedimenti diversi: alcuni si sono contentati di incidere le parti molli solamente, altri di resecare i pezzi di osso ammalato, altri infine di resecare tutto il sacro. Anche questo « lavoro di pazienza », come lo chiamò Ollier, non avrebbe dato, nei pochi casi praticati, che risultati molto poco incoraggianti; mentre un po' meno grave sarebbe l'intervento parziale che avrebbe apportato qualche risultato buono.

RIASSUNTO.

Il caso riferito sembra interessante per le seguenti ragioni:

1° la rarità del processo morboso;

2° la sepsi stafilococcica con porta d'entrata dal virus non facilmente dimostrabile;

3° la peripachimeningite che diagnosticata clinicamente ha trovato una riprova così evidente al tavolo anatomico;

4° l'interessamento del midollo che nei casi di osteomielite sacrale fino ad oggi osservati risulta assai raro;

5° l'inefficacia della cura con la « tripaflavina » per quanto venisse seguita contemporaneamente la via endovenosa e la via endorachidea.

IV.

Policlinico Umberto I. — VI Padiglione
Primario: Prof. G. Panegrossi

Nevriti e nevralgie sciatiche da malaria.

(Patogenesi e contributo clinico)

per il dott. Augusto Fiorentini, aiuto medico.

L'infezione malarica provoca nell'organismo umano un complesso di varie alterazioni tra le quali hanno una grande importanza quelle che si riferiscono al sistema nervoso, che può essere leso vuoi per effetto delle alte temperature provocate dall'accesso febbrile, vuoi per la presenza del parassita malarico nel circolo sanguigno, che a sua volta conduce ad un insieme di modificazioni patologiche nei vari organi ed apparati.

Il sistema nervoso può essere colpito in tutte le sue sezioni, dalle localizzazioni cerebrali più o meno gravi (ottundimento del sensorio, delirio, coma) a quelle midollari, meningee, fino alle alterazioni dei nervi periferici. È bene qui subito ricordare come in linea generale e con maggior frequenza si abbiano sintomi nervosi, specialmente gravi, nelle forme di malaria estivo autunnale, per quanto sia noto come non manchino casi, nei quali tali sintomi si manifestano anche nelle altre forme di malaria.

È mio intendimento, in questa breve nota, di portare un modesto contributo alle alterazioni dei nervi periferici causate dalla malaria e di ricordarne sommariamente la patogenesi, desiderando mettere in maggior evidenza quanto spetti all'infezione malarica propriamente detta e quanto invece alle altre cause accessorie. E vengo senz'altro alla esposizione dei casi clinici.

Caso I. — Di F. U., di anni 18. Proviene da Ariccia, ma è stato per diversi giorni a Carano, per ragioni di lavoro.

Carrettiere, celibe, modico bevitore e fumatore, nega lues e mali venerei. Padre morto a 77 anni d'influenza nel 18, madre vivente e sana. Due fratelli e tre sorelle stanno bene. Ha sofferto di febbre tifoide da piccolo e nel 1918 d'influenza epidemica, poi è stato sempre bene. Da sei giorni è comparsa febbre alta continua, che ha persistito fino ad oggi, con forte cefalea, stordimento e debolezza generale. Non vomito. Ha avuto dolori all'addome con alvo diarroico. Minzione un po' dolorosa per bruciore, orine torbide. Persistendo le condizioni gravi il paziente viene portato in ospedale (26 luglio 1928).

E. O. Condizioni generali gravi; sensorio alquanto ottuso, stato di nutrizione buono, colorito bruno, non edemi, nè cianosi. Nulla a carico dell'apparato linfo-ghiandolare e delle articolazioni. Lingua arida, patinosa. Nulla al faringe. Respiro dispnoico, temperatura 39,5, polso 120 ritmico a discreta pressione. Apparato respiratorio: segni di modico catarro bronchiale diffuso. Cuore: nei limiti, toni netti, non soffi. Addome: meteorico, ben trattabile in tutti i quadranti indolente. Milza: si palpa circa due dita sotto l'arco, dura, liscia, indolente. Il fegato non si palpa.

Sistema nervoso: oculomozione normale, nulla a carico dei nervi cranici e dei movimenti attivi e passivi degli arti superiori e inferiori. Riflessi tendinei e periostei superiori presenti da ambo i lati. Rotulei, achillei, addominali e cremasterici presenti e normali. Pupille midriatiche, uguali, ben reagenti alla luce ed all'accomodazione.

Diario. 26-27 luglio. Persiste febbre alta continua remittente. Intanto viene praticata la reazione di Vidal che dà risultato negativo. L'esame del sangue per la malaria rivela la presenza di scarsi anelli del parassita estivo autunnale. L'esame delle urine è negativo per albumina e zucchero. Si praticano immediatamente grammi due di chinino per iniezioni ipodermiche. Il 29 luglio il paziente è sempre molto intontito, la lingua è secca, arida, polso piccolo; si ripetono iniezioni di chinino (gr. 2) e iniezioni eccitanti.

La febbre, che il giorno 28 luglio ha presentato intermittenze, riprende, nonostante la somministrazione di chinino per iniezioni, il suo andamento continuo remittente, tanto che il 3 agosto si ritiene opportuno di aggiungere al chinino n. 4 compresse di Plasmochina per bocca. Si ripete nel frattempo la reazione di Vidal che dà nuovamente risultato negativo. La temperatura presenta intermittenze irregolari fino al giorno 29 e poi cessa definitivamente.

Intanto il paziente dal giorno otto agosto, accusa dolori a tipo nevralgico a carico dell'arto inferiore destro, dolori che partono dalla natica e si diffondono indietro e in basso fino al piede. L'11 agosto si nota un ascesso alla natica destra dovuto ad iniezione di chinino e che si incide il giorno dopo. Si somministra fin dal giorno 8 agosto gr. 1,50 di chinino per bocca e dal giorno 22 gr. 1. Intanto i dolori lungo l'arto si vanno attenuando. Ai primi di settembre, il paziente ha cominciato a notare una certa debolezza nell'arto inferiore di destra, con diminuzione della sensibilità tattile, alla gamba ed al piede. All'esame dell'arto si trova una evidente ipotrofia dei muscoli della coscia e del polpaccio e una certa ipotonia. Il piede è in leggiera posizione varo-equina. Non sono possibili i movimenti del piede e delle dita. I riflessi rotulei sono notevol-

mente accentuati specie a destra, l'achilleo è assente a destra, non si provoca Babinski, il riflesso plantare è assente. Dolente alla pressione risulta il nervo sciatico lungo tutto il suo tragitto nella coscia e nella gamba. Dolente spontaneamente e alla pressione il polpaccio sinistro nel suo punto medio. Notevole diminuzione della sensibilità tattile, termica e dolorifica alla regione esterna della gamba destra, nella regione dorsale e plantare del piede e nella regione posteriore della coscia destra. Alla deambulazione si osserva il caratteristico steppage. Il 22 settembre l'esame elettrico rivela reazione degenerativa a carico del nervo sciatico e dei muscoli innervati dallo sciatico popliteo interno ed esterno. La reazione di Wassermann nel sangue dà risultato negativo. La puntura lombare dà esito a un liquido limpido a getto: albumina 0,20; Nonne e Pandy negative; Wassermann negativa, al sedimento scarsi linfociti. S'inizia una cura di applicazioni elettriche e di bagni caldi, dai quali il paziente risente un certo beneficio, nel senso che avverte una minor debolezza nell'arto colpito e presenta una lieve diminuzione dello steppage. I riflessi rotulei, sono sempre accentuati, l'achilleo è ancora abolito. Persisterà pertanto nella cura, sebbene la presenza della R. D. non farà sperare nel ripristino della funzione del nervo colpito.

Caso II. — A. G. Proviene da Campomorto. Anni 26, muratore, celibe. Padre morto molti anni fa di malattia imprecisabile. Madre vivente e sana, un fratello e quattro sorelle stanno bene. È stato buon bevitore (circa un litro e mezzo di vino al giorno), ma da circa un anno beve un po' meno (mezzo litro al giorno); modico fumatore.

Nega lue e mali venerei. Ebbe febbre tifoide in tenera età e grippe durante l'epidemia del 1918. Un anno fa contrasse infezione malarica ad Ardea e fu curato con chinino per bocca. La febbre durò circa tre giorni, ma dette luogo in seguito a recidive. Da sei giorni febbre alta continua remittente, preceduta da brivido e spesso accompagnata da sudore e cefalea. Alvo e minzione normali. Persistendo la febbre si decide pel ricovero in Ospedale (28 luglio 1928).

E. O. Condizioni generali depresse, sensorio integro, nutrizione buona, colorito della pelle e delle mucose visibili, roseo pallido, non edemi. Nulla a carico dell'apparato linfoghiandolare e delle articolazioni. Lingua impaniata alla base, arrossata ai margini e alla punta, umida. Faringe normale. Cuore nei limiti normali, toni netti, non soffi. Torace: nulla di notevole all'ispezione, percussione e ascoltazione. Addome meteorico, ben trattabile, indolente in tutti i quadranti. La milza deborda un dito dall'arcata costale nelle profonde ispirazioni, è piuttosto molle e dolente, il fegato è nei limiti.

Sistema nervoso; negativo l'esame della motilità attiva e passiva degli arti. Riflessi patellari e achillei presenti d'ambo i lati. I nervi periferici non sono dolenti nei loro punti superficiali. Addominali e cremasterici presenti; pupille di media ampiezza, uguali e ben reagenti alla luce ed all'accomodazione.

Decorso. — Il paziente presenta temperatura alta continua remittente il 28 e il 29 luglio e intanto l'esame del sangue dà presenza di numerosi piccoli anelli della terzana estiva, per cui s'inizia subito una cura di iniezioni di chinino (gr. 2 al giorno).

Dal 30 luglio febbri intermittenti, irregolari con massimo fino a 38 e 8, poi lievi rialzi termici serotini. Si somministra chinino per bocca gr. 2. Dal 14 al 17 agosto nuovi accessi febbrili; si pratica nel frattempo la reazione di Vidal che dà risultato negativo. Il 18 agosto, cessata la febbre, si sospende il chinino e si somministrano due compresse di Stovarsolo al giorno. Dal 23 al 31 agosto piccole temperature nelle ore pomeridiane, ma il primo settembre nuovo accesso febbrile a 39,2 che si ripete meno intenso il giorno dopo. Si riprende a somministrare chinino per bocca (gr. 1,50 p. d.), ma persistono ancora lievi elevazioni di temperatura pomeridiane.

Fin dai primi giorni di settembre il paziente ha cominciato ad avvertire dolore spontaneo nell'arto inferiore sinistro, regione posteriore. All'esame obbiettivo si nota l'arto in posizione normale, non atrofico; ai movimenti passivi si avverte una certa ipotonia; presente il sintoma di Lasegue. Movimenti attivi possibili. Dolente alla pressione il nervo sciatico alla coscia, al poplite e al polpaccio. Riflessi patellari presenti e vivaci specialmente a sinistra, dove si nota accenno al clono della rotula. Riflesso achilleo appena accennato a sinistra, riflesso plantare presente, Babinski assente. Lieve diminuzione della sensibilità dolorifica all'arto sinistro, specialmente alla gamba e al piede. Deambulazione normale.

L'esame delle urine è negativo per albumina e zucchero. La reazione di Wassermann nel sangue è negativa. La puntura lombare dà liquido limpido, assenza di reti-

colo, Nonne e Pandy lieve opalescenza; reazione di Wassermann negativa, al sedimento rari linfociti.

Intanto dal 17 al 24 settembre si hanno nuovi attacchi di febbre quotidiana che cede con una nuova somministrazione di chinino per bocca. Persiste però la dolorabilità spontanea e provocata del nervo sciatico, e già il 2 ottobre l'esame obiettivo fa notare una certa ipotrofia dell'arto al polpaccio (circonferenza a destra cm. 30 a sinistra cm. 28) e alla coscia (a destra cm. 46 a sinistra cm. 44).

Si è accentuata la diminuzione della sensibilità tattile termica e dolorifica nell'arto di sinistra, mentre si nota una certa iperestesia nella regione del polpaccio.

Dal 10 al 14 ottobre si hanno nuovi accessi febbrili con accentuazione dei dolori nell'arto, accessi che si attenuano in seguito alla somministrazione di plasmochina per bocca (da 2 a 6 compresse al giorno progressivamente). Il 16 ottobre il paziente avverte dolore anche nell'arto inferiore di destra, nel quale risultano dolenti i punti dello sciatico alla coscia ed al polpaccio. Si sospende plasmochina, e si somministra chinino per bocca. A poco a poco i dolori agli arti si vanno attenuando, ma persiste il riflesso rotuleo accentuato specialmente a sinistra, mentre l'achilleo sinistro risulta ancora debole.

Caso III. — S. G. Proviene dalla città. Anni 25, guardia notturna, celibe. Nulla nel gentilizio. Modico bevitore e fumatore. Nega lue e mali venerei. Non ricorda di avere avuto mai malattie degne di nota. Riguardo l'attuale infermità il paziente racconta che circa un mese fa ha cominciato ad avvertire un dolore a carattere trafittivo nella regione glutea di destra, senza febbre. Dopo sei o sette giorni, i dolori si fecero più persistenti, tanto da rendere la deambulazione piuttosto stentata. Consultò un sanitario che prescrisse cure locali di pomata salicilica, senza però che l'infermo ne ricavasse giovamento. Tuttavia il paziente, pur tormentato dal dolore, continuò il suo abituale lavoro, ma ieri nello scendere le scale avvertì un violento dolore nella regione posteriore della coscia e cadde a terra. Fu portato d'urgenza nell'ospedale più vicino (Consolazione) da cui, poi è stato trasferito in questo padiglione (15 maggio 1925).

E. O. Condizioni generali discrete. Costituzione regolare. Sensorio integro, decubito laterale sinistro. Colorito della pelle pallido, mucose anemiche, non edemi. Lingua umida, nulla al faringe. Polso, respiro e temperatura normali. Torace allungato, piuttosto scarno. Nulla di notevole a carico dell'apparato respiratorio. Il cuore è nei limiti, toni netti su tutti i focolai, non soffi. L'addome è un po' avvallato, trattabile, indolente. Il fegato e la milza nei limiti normali.

Sistema nervoso: oculomozione normale, nulla a carico dei nervi cranici; arti superiori normali ai movimenti attivi e passivi. Dolente la pressione sulle doccie paravertebrali in corrispondenza delle ultime vertebre lombari a destra. L'arto inferiore destro presenta un lieve grado di ipotrofia. Motilità attiva e passiva pressochè normale, ma limitata nella coscia a causa del dolore. Lasegue presente. Non si provoca dolore all'esplorazione dell'articolazione coxo-femorale. Dolenti i punti sciatici superiori, molto attenuato il dolore alla pressione nei punti inferiori. Riflessi patellari presenti, meno pronto a destra, achilleo debole a destra.

Decorso. — Il paziente entra in ospedale apirettico e si lamenta solo del dolore all'arto inferiore destro. Il dolore non si calma con la somministrazione di comuni antinevralgici, nè con pomate calmanti locali, ma si attenua solo in parte con le iniezioni di acido fenico e morfina. Il 27 maggio si pratica un'iniezione sottococcigea di cmc. 70 di soluzione fisiologica e il paziente ne risente giovamento. Ma il giorno 29 compare una febbre a 38° che si ripete il giorno 31, fino a 39,5, preceduta da brivido e accompagnata da cefalea, accentuazione del dolore all'arto inferiore destro e da vomito. Si palpa la milza circa un dito sotto l'arco costale. Si pratica l'esame del sangue e si trovano forme giovani del parassita della terzana primaverile. L'esame delle urine è negativo. La febbre cede ad una pronta somministrazione di chinino per iniezioni e per bocca, il dolore sciatico si attenua, tanto che il paziente può uscire dall'ospedale l'8 giugno 1925 notevolmente migliorato.

Nelle osservazioni sopra riportate ci troviamo evidentemente in presenza di lesioni nervose periferiche con localizzazioni nel nervo sciatico, da attribuire all'infezione malarica. Nel primo caso si tratta di individuo giovane (18 anni) malarico primitivo, in condizioni generali abbastanza

gravi, con presenza di parassiti della forma estivo-autunnale. Questo infermo, dopo due settimane di febbre, comincia ad avvertire dolori all'arto inferiore destro e presenta segni di paresi del piede destro, dopo circa 40 giorni. Si stabilisce così una paralisi del piede con ipotrofia consecutiva dei muscoli della gamba e presenza di R. D. La causa della nevrite qui appare evidente dal momento che essa si è stabilita dopo una serie di accessi di malaria grave; d'altro canto poi risultano assenti le altre cause più comuni che possono favorire l'insorgenza di una nevrite (lues, diabete, intossicazione, ecc.). Infatti la reazione di Wassermann ha dato risultato negativo, tanto nel liquor, che nel sangue e negativo è stato anche l'esame delle urine.

Nel secondo caso, molto simile al primo, il soggetto è affetto da una infezione malarica estivo-autunnale e la forma nevritica inizia con fenomeni sensitivi (dolore, formicolio) all'arto inferiore sinistro, dopo numerosi accessi febbrili che si sono ripetuti, con pochi giorni di apiressia, per circa due mesi. Dobbiamo anche qui constatare un'infezione malarica grave resistente al chinino e allo stovarsolo e che riesce ad essere debellata solo dopo tre mesi di cure intense. Per buona ventura i fatti di paralisi motoria sono appena accennati al piede e tutto si riduce alla presenza di fenomeni dolorosi spontanei e alla pressione. L'esame elettrico del nervo sciatico e dei muscoli non dà presenza di R. D. Anche in questo caso è chiaro il rapporto di dipendenza della nevrite sciatica dalla malaria, perchè essa è sorta durante la degenza dell'infermo in ospedale, sotto la nostra diretta osservazione, dopo un lungo periodo di accessi di malaria grave e persistente.

In ogni modo si escludono la nevrite diabetica e la nevrite d'origine sifilitica perchè negative le rispettive reazioni. D'altro canto non esistono altre cause infettive o tossiche all'infuori dell'infezione malarica e se si vuole dell'alcool; per quanto il paziente, già discreto bevitore, assicuri che da oltre un anno ha notevolmente ridotto la sua razione di vino (mezzo litro al giorno).

Nel terzo caso il paziente, non sospetto malarico, si presenta in ospedale apirettico, ma in preda a dolori nevralgici a carico dell'arto inferiore destro regione posteriore; tali dolori più o meno accentuati duravano da circa un mese e non cessarono con le solite cure antireumatiche. Il paziente ebbe un po' di sollievo con le iniezioni ipodermiche di acido fenico e morfina e con la iniezione epidurale di soluzione fisiologica. Qualche giorno dopo quest'ultima iniezione compare un accesso febbrile che dura poche ore e che si ripete al terzo giorno provocando risveglio del dolore all'arto inferiore destro. Intanto l'esame del sangue periferico dà presenza del parassita della terzana benigna e la cura chininica, troncando gli accessi febbrili, fa scomparire i fenomeni dolorosi. L'infermo può uscire guarito dall'ospedale dopo circa venti giorni di cura.

In questo caso la diagnosi di nevralgia sciatica da malaria potrebbe essere messa in dubbio perchè la sua insorgenza si è verificata prima degli accessi di febbre, che il paziente afferma non aver mai sofferto nel passato.

E allora, escluse per ragioni ovvie, le altre forme di sciatica, si deve discutere se si tratta o di una nevralgia sciatica d'origine reumatica in soggetto malarico, o di una nevralgia sciatica da malaria, in cui il fattore reumatico figuri come causa predisponente.

E' fuor di dubbio che il mestiere dell'infermo (guardia notturna) debba avere avuto il suo valore nel determinismo della nevralgia, ma è anche

importante il considerare che i comuni antireumatici non hanno avuto alcun effetto sui dolori; i quali, accentuati in corrispondenza degli accessi febbrili, hanno risentito beneficio abbastanza rapidamente da una pronta cura di chinino. E' da aggiungere poi che se gli accessi febbrili sono insorti durante la degenza in ospedale e precisamente dopo la puntura epidurale, questo non vuol significare che l'infezione malarica sia stata contratta proprio in quei giorni, ma si deve logicamente presumere che il paziente fosse in precedenza affetto da una malaria latente, che si è manifestata con la febbre solo quando il concorso del fattore reumatico ha provocato una maggiore debilità dell'infermo.

Fra le specie diverse di malaria quella che con maggior frequenza provoca le nevriti è la forma estivo autunnale, ma esistono nella letteratura casi nei quali sono in giuoco la terzana benigna (vedi terzo caso) e la quartana.

Riguardo alle localizzazioni, meno comuni sono quelle agli arti superiori e a carico dei nervi cerebrali; con maggior frequenza invece sono colpiti i nervi degli arti inferiori (nervo sciatico e suoi rami) e fra questi più comunemente lo sciatico popliteo esterno. Quando sono colpiti più nervi si stabilisce il quadro della polinevrite, di cui sono descritti in letteratura varii esempi (Boinet, Jajardo e Miquel Canto, Saquepée et Dopter).

Come in tutte le nevriti si possono avere forme motrici pure, forme sensitive o forme miste, ma nella malaria si riscontrano con maggior facilità queste ultime forme. La nevrite può iniziare o con fenomeni sensitivi e motori insieme, come nel primo caso, o con fenomeni solo dolorosi, come nel secondo e terzo caso.

Spesso si accompagnano parestesie, iperestesie o anestesie più o meno localizzate. Il primo infermo presentava una zona di anestesia notevole sul dorso del piede destro, tanto che non sentì affatto il forte calore provocato da una borsa calda, messa a scopo calmante e si produsse una ustione di 2° grado sul punto di contatto. I disturbi motori sono rappresentati da debolezze, paresi o paralisi che si stabiliscono, come si è detto innanzi, nel dominio degli estensori.

I fenomeni nevritici o nevralgici possono insorgere in momenti diversi dell'infezione malarica o ai primi accessi febbrili o dopo una lunga serie di accessi (1° e 2° caso), od anche dopo che questi sono cessati da tempo più o meno lungo.

Talvolta, come nel 3° caso, la nevralgia si stabilisce prima degli accessi febbrili, come espressione di una infezione malarica latente.

La nevrite malarica può guarire, ma spesso residuano disturbi più o meno gravi della sensibilità e della motilità, accompagnati da atrofia. Nei tre casi descritti il primo presenta come postumo, una paralisi del piede destro con ipoestesia del dorso della pianta del piede e della regione esterna della gamba, con ipotrofia di quasi tutto l'arto; il secondo, che presentò intensi disturbi sensitivi, ha una lieve atrofia della gamba sinistra; il terzo è uscito notevolmente migliorato e senza apprezzabili disturbi del trofismo.

Come abbiamo già accennato le nevralgie e le nevriti malariche si presentano sopratutto nel corso delle infezioni gravi (estivo-autunnali) e quando si associno altri fattori come la fatica, l'esaurimento, il raffreddamento, l'alcoolismo: esse non sono direttamente determinate dall'agente specifico il parassita della malaria, ma da elementi tossici conseguenti, come è ammesso dalla maggioranza degli autori.

Oltre alle tossine emanate direttamente dal parassita si deve tener conto di quelle che si producono per alterazioni concomitanti dei tessuti e degli organi, mentre d'altro canto è doveroso tenere in giusta considerazione l'importanza delle condizioni individuali e la mancanza di resistenze da parte del sistema nervoso. In favore della teoria tossica parlano diversi argomenti tra i quali sono da considerare alcune gravi alterazioni regressive nei globuli rossi (perdita di elasticità, irregolarità di forma, ecc.), la presenza di evidenti alterazioni necrotiche a carico dell'epitelio renale, intestinale e delle cellule epatiche. Tale complesso di alterazioni, nei principali tessuti dell'organismo, deve logicamente influire nella formazione di quelle tossine che vengono invocate per portare le lesioni nei nervi periferici.

Le tossine che si formano in seguito agli accessi febbrili di malaria colpiscono i nervi producendo non un vero e proprio processo flogistico, ma alterazioni interstiziali o parenchimatose, dimostrate anche da reperto istologico (Leyden, Luzzatto, Jajardo e Miquel Canto).

Le sostanze tossiche non devono rappresentare l'unico elemento patogenetico delle lesioni nella nevrite da malaria, ma per analogia di quanto avviene nei vasi del sistema nervoso centrale e specialmente nel cervello, come si osserva nei casi gravi, non appare illogico ammettere, che il parassita debba ostacolare la circolazione nell'interno del tessuto dei nervi periferici e che le fibrille elementari compresse e disturbate nella nutrizione vi degenerino: con tale patogenesi si interpreterebbero bene le nevralgie concomitanti agli attacchi febbrili (V. Ascoli).

E' infine da ricordare che in seguito a dosi anche moderate di chinino, si possano avere, in individui assai sensibili, turbe del sistema nervoso; non è però dimostrato che l'azione del chinino somministrato per bocca, anche in dosi forti, sia capace di provocare lesioni a carico dei nervi periferici. Ma se il chinino viene somministrato per iniezione a cagione della sua azione caustica e irritante locale, può provocare processi infiammatori e necrotici del tessuto sottocutaneo con formazione di vasti ascessi. E' facile immaginare quali debbano essere i danni di una iniezione fatta in prossimità del nervo sciatico e quali conseguenze disastrose possa apportare la distruzione anche parziale del cordone nervoso (nevrite da chinino).

Questa eventualità non è poi tanto rara, come si potrebbe credere ed io stesso ho avuto occasione di osservare recentemente due casi, di cui, per amore di brevità, ometto la descrizione completa. Uno di questi, giovane di 30 anni, malarico da quattro mesi, in seguito ad una iniezione di chinino fatta nella regione mediana della natica destra, avvertì immediatamente intenso dolore con irradiazioni lungo tutto l'arto, con perdita della coscienza ed emissione spontanea di feci e urine. Il paziente poco dopo si accorse di non poter più flettere dorsalmente il piede destro e presentò atrofia dei muscoli innervati dallo sciatico popliteo esterno con reazione degenerativa completa.

Il secondo infermo di 24 anni, malarico recidivo, riferisce che immediatamente dopo un'iniezione di chinino fatta alla parte bassa della natica destra, ha cominciato ad avvertire parestesie all'arto inferiore destro ed in seguito debolezza e dimagrimento con impossibilità di flettere e di estendere il piede destro.

All'esame elettro-diagnostico si riscontrò reazione degenerativa dei muscoli innervati dallo sciatico popliteo esterno.

Ho creduto opportuno ricordare queste nevriti provocate da iniezione di chinino, perchè ciò mi sembra importante non solo dal punto di vista della loro patogenesi, ma anche da quello medico-legale, per le eventuali responsabilità che ne conseguono.

Dallo studio dei casi clinici riportati brevemente in questa nota, emerge quale sia l'importanza dell'infezione malarica nel provocare l'insorgenza di nevriti o di nevralgie sciatiche e risulta come talvolta tali lesioni nervose possano essere causate da un'iniezione di chinino praticata in prossimità del nervo sciatico, alla regione glutea.

Cosicchè concludendo: la nevrite o la nevralgia sciatica da malaria è provocata con maggior frequenza dal parassita estivo-autunnale. Essa insorge abitualmente in modo subdolo, con dolori e parestesie in corrispondenza dell'arto colpito, che si accentuano durante gli accessi febbrili, e che si attenuano nei periodi di apiressia. Essa colpisce frequentemente tutti e due gli arti inferiori e dà luogo a paralisi e ad atrofie che comportano una prognosi non sempre grave, essendo suscettibili di miglioramento con le cure chininiche e con le cure fisiche (bagni caldi, massaggio, elettricità).

La nevrite sciatica da iniezione di chinino invece è sempre unilaterale e corrisponde al lato dove fu praticata l'iniezione. In questo caso il paziente avverte immediatamente un dolore trafittivo, vivissimo, insopportabile nel punto inoculato, con irradiazioni lungo tutto l'arto, con parestesie e paralisi precocissime. In queste forme la prognosi si presenta molto più severa, perchè il malato può restare paralizzato nell'arto per tutta la vita, senza risentire giovamento dalle cure fisiche praticate anche per più mesi e tanto meno dalla somministrazione di chinino.

Novembre, 1928.

RIASSUNTO.

L'autore ha avuto occasione di osservare due casi di nevriti sciatiche e un caso di nevralgia sciatica da malaria provocata rispettivamente dal parassita estivo-autunnale e da quello della terzana benigna e ne discute la patogenesi e l'importanza clinica.

Fa notare poi che talvolta le nevriti sciatiche possono essere provocate da un'iniezione di chinino fatta in prossimità del nervo.

V.

Policlinico Umberto I - Reparto infettivi
diretto dal prof. Pontano

Note cliniche e terapeutiche su 61 casi di tetano

per il dott. A. Fabris, assistente degli ospedali di Roma.

Ho raccolto e annotato per incarico e sotto la guida del prof. Pontano, dirigente del Reparto malattie infettive e contagiose al Policlinico Umberto I. i casi di tetano che sono stati curati in quel Reparto nel quinquennio 1923-1928.

Sono complessivamente 61 casi dei quali 34 hanno avuto esito infausto, con una mortalità del 55,7 %, che è degna di considerazione accanto alle percentuali: 88 % secondo Rose, 84-89 % secondo alcuni autori inglesi, 80-90 % secondo Leyden e Blumental.

PERIODO D'INCUBAZIONE E GRAVITÀ DELL'INFEZIONE TETANICA.

Un primo punto che ha attirato la mia attenzione è il rapporto fra durata del periodo d'incubazione e gravità della malattia.

È stato sostenuto da tempo che *il tetano è tanto più grave quanto più breve ne è il periodo d'incubazione.*

Ho potuto stabilire con sicurezza la lunghezza del periodo d'incubazione in 40 casi, calcolando su dati certi il numero dei giorni intercorrenti fra l'epoca della lesione e l'epoca della comparsa di quelli che sono universalmente riconosciuti come i segni precoci dell'infezione, e soprattutto del trisma. In un certo numero di casi al trisma ha preceduto, talora di uno-due giorni, la comparsa di contrattura nei muscoli dell'arto leso; allora naturalmente l'inizio della malattia è stato segnato dalla comparsa non già del trisma ma dei fenomeni di irritazione in vicinanza del focolaio, manifestazione clinica questa che, come diremo meglio più avanti, ci è risultata abbastanza frequente.

Il periodo di incubazione nei 40 casi, divisi in due gruppi a seconda dell'esito, risulta come appresso:

a) casi di tetano ad esito infausto.

Incubazione di giorni tre: 1 caso
» » » quattro: 5 casi
» » » cinque: 4 casi
» » » sette: 2 casi
» » » otto: 3 casi
» » » dieci: 1 caso
» » » undici: 2 casi
» » » dodici: 2 casi
» » » dieciassette: 1 caso

b) casi di tetano ad esito favorevole.

Incubazione di giorni due: 1 caso
» » » quattro: 1 caso
» » » cinque: 2 casi
» » » sei: 2 casi
» » » sette: 2 casi
» » » otto: 2 casi
» » » dieci: 3 casi
» » » tredici: 2 casi
» » » quindici: 1 caso
» » » diciassette: 1 caso
» » » venti: 1 caso
» » » trenta: 1 caso

Da quanto sopra risulta che di 21 casi di tetano ad esito infausto *in 15 si è avuto un periodo di incubazione inferiore ai 9 giorni, con una incuba-*

zione media di giorni 7,3. Questa cifra andrebbe ulteriormente abbassata a 6,9 se si escludessero nel computo 2 casi con periodo di incubazione di 11 e 12 giorni rispettivamente, complicati con broncopolmonite e nei quali la morte è da mettersi in rapporto con la complicazione broncopolmonare anzichè con l'infezione tetanica che per sè non offriva più elementi pronostici gravi. La mia statistica dei casi mortali rientra nella regola generale che il periodo di incubazione nel tetano grave non supera nella massima parte dei casi l'8° giorno.

Il contrario non possiamo però affermare per ciò che riguarda i casi di tetano con esito in guarigione. Nei 19 casi riportati troviamo in verità *un periodo di incubazione media pari a giorni* 10,3, e quindi superiore a quella dei tetani gravi, tuttavia si rileva anche dalla tabella che abbiamo riportato *che in* 19 *casi ad esito favorevole in oltre la metà di essi* (10 *casi*) *abbiamo avuto un periodo di incubazione inferiore ai* 9 *giorni*.

Da segnalare sopratutto due casi, in cui il periodo di incubazione è stato calcolato con assoluta certezza: l'uno con 4 giorni di incubazione, l'altro con soli due giorni. Entrambi i malati non ebbero iniezione preventiva di siero. In omaggio alla regola generale si sarebbe potuto formulare una prognosi molto grave per la precocità dei sintomi a due giorni soli dal trauma.

Se è vero quindi che il tetano grave ha per lo più un periodo d'incubazione breve, *non è altrettanto vero il contrario ossia che brevità del periodo d'incubazione significhi di necessità tetano grave*. In più della metà dei nostri casi ad esito favorevole l'incubazione è stata di durata inferiore al 9° giorno. In base alla nostra esperienza noi saremmo perciò indotti, pur riconoscendo l'importanza del rilievo, a non attribuire alla durata del periodo d'incubazione *quel valore prognostico quasi assoluto* che si suole in genere attribuire, nel senso che il tetano è tanto più grave quanto più breve è il periodo che intercede fra la lesione e l'inizio dei fenomeni morbosi.

Credo che le nozioni che noi possediamo siano sufficienti a spiegare l'apparente contraddizione dei fatti. E' noto che in condizioni ordinarie l'infezione tetanica avviene per mezzo della spora. Si sa d'altra parte che intanto l'infezione si determina in quanto dalla spora, per condizioni locali predisponenti in rapporto ai caratteri della ferita, e generali (ricordiamo l'importanza dei raffreddamenti nel cosidetto tetano reumatico) origina la forma bacillare del germe che è quella capace di produrre la sostanza dannosa ad azione neurotropa ossia la tossina tetanica. Se noi inoculiamo un animale di laboratorio recettivo alla tossina tetanica in rapporto con la specie dell'animale, con la dose di tossina impiegata e col modo di inoculazione, possiamo produrre un tetano lieve o un tetano grave. Anche usando dosi massime mortali però, per azione della tossina esiste un periodo di incubazione minimo, che può essere prolungato con la diminuzione della dose o per la minore recettività dell'animale; mettendosi in condizioni di esperimento rigorose si può arrivare a stabilire con precisione matematica i rapporti di proporzionalità inversa fino ad un dato limite tra la dose di tossina impiegata e la durata del periodo d'incubazione. Ma nell'esperimento le cose cambiano se invece della tossina cerchiamo di produrre la malattia mediante la spora o mediante la forma vegetativa del germe.

La clinica si distacca dall'esperimento con la tossina perchè oltre alla dose tossica entrano in giuoco altri fattori della massima importanza e pre-

cisamente lo sviluppo della spora e l'azione delle forme bacillari che producono la tossina e sopratutto la possibilità o meno che la tossina prodotta venga rapidamente assorbita. E per ciò che riguarda il campo clinico è ben noto con quale frequenza si sia riscontrato il germe tetanico nelle ferite di guerra in malati che non hanno presentato nè prima nè dopo segni dell'infezione tetanica (Donati).

In una lesione chirurgica qualsiasi, inquinata di materiale tetanico, si può avere una delle eventualità seguenti:

1) la spora viene eliminata come tale in una maniera qualsiasi e il tetano non si sviluppa;

2) la spora per condizioni opposte germina in brevissimo tempo: si ha lo sviluppo di forme bacillari che producono tossina, ma il processo di moltiplicazione si mantiene scarso e si esaurisce rapidamente. Si produce così un *quantum* di tossina che viene precocemente assorbita e che produrrà i suoi effetti a distanza di tempo più o meno grande ma non oltre un certo limite. Ci si avvicina per così dire alle condizioni sperimentali dell'animale inoculato direttamente con dosi di tossina inferiore alla minima letale. Rientrano in questo gruppo, a nostro giudizio, i casi abbastanza numerosi della nostra statistica con periodo di incubazione breve e ad evoluzione favorevole, e nei quali si trova per lo più la lesione chirurgica già nei primi giorni perfettamente guarita o in via di guarigione ossia in condizioni tali da fare escludere l'idea che possa persistere in seno ad essa il bacillo tetanico in attività di sviluppo;

3) l'altra eventualità è che la spora innestata nei tessuti rapidamente germina: le condizioni locali sono tali (ferita chiusa, mortificazione di tessuto, ritenzione di corpi estranei, formazione di coaguli) che si ha uno sviluppo rigoglioso di bacilli e un assorbimento massivo di tossina: e tutto ciò per un tempo indefinito. In questo caso periodo di incubazione breve, tetano grave. E' forse l'eventualità più frequente. La lesione si mantiene di cattivo aspetto, non tende a cicatrizzare; il che dimostra che lo sviluppo in sito dei germi continua e alla carica iniziale di tossina, che può essere di per sè già mortale, si sommano le altre che vengono man mano riassorbite dal focolaio morboso;

4) e finalmente l'elemento infettante ossia la spora, pervenuta accidentalmente nei tessuti, può restarvi in latenza per un periodo di tempo illimitato. Improvvisamente, per condizioni favorevoli sopravvenute, germina e allora o si ha uno sviluppo scarso e non duraturo di germi tetanici e di tossina (tetano lieve a incubazione lunga) oppure si ha un accrescimento rigoglioso di forme bacillari e un assorbimento cospicuo di tossina. Si tratta di quei casi di tetano ad evoluzione rapida e ad esito sfavorevole che si possono presentare a distanza di tempo talora enorme dalla lesione iniziale, come ha dimostrato l'esperienza dell'ultima guerra e nei quali molto spesso si assiste durante la malattia a un risveglio infiammatorio della lesione già cicatrizzata da tempo.

In considerazione di queste eventualità possiamo avere una spiegazione dei fatti clinici osservati: i rapporti fra durata del periodo di incubazione e gravità della infezione tetanica non sono in effetto nella realtà clinica regolati da assolutismi, e troppe eccezioni subisce la regola segnata tradizionalmente dagli autori.

Il fatto si è che il periodo d'incubazione così come di necessità è calcolato in clinica, astrae da un elemento di importanza essenziale quale è

quello dell'infezione mediante la spora. Noi non sappiamo dire nel singolo caso come e quando dalla spora, inerte come tale ma potenzialmente nociva, si svilupperà la forma vegetativa del germe che è la forma immediatamente dannosa perchè generatrice di tossina; la quale tossina solamente è quella che *in rapporto alla rapidità di assorbimento e alla dose*, regola in maniera quasi matematica i rapporti di proporzionalità inversa fra durata del periodo d'incubazione e gravità della malattia nell'uomo, come nelle esperienze sugli animali. E una volta germinata la spora, neppure allora noi potremo dire quale sarà lo sviluppo delle forme vegetative e quale la durata, per la scarsa nozione del terreno e della facilità o meno dell'assorbimento. E tutto ciò naturalmente astraendo dall'eventuale variabilità di virulenza della tossina prodotta dai singoli stipiti infettanti.

In base a queste considerazioni ci si può spiegare, come possa evolvere benignamente un tetano con soli due giorni di incubazione e aversi nel caso opposto l'esito letale in un altro con una incubazione di 17 giorni, come nella nostra casistica.

RAPPORTI FRA LESIONE CHIRURGICA E INFEZIONE TETANICA.

Si sa da tempo quale importanza abbia il tipo della lesione chirurgica nel determinismo della infezione tetanica. E' noto che le condizioni più importanti sono rappresentate oltre che dalla presenza della spora nei tessuti, che ne è la condizione necessaria, dalla presenza nelle ferita di corpi estranei o di altri germi che distraggano per così dire il processo di fagocitosi su loro stessi e mettano la spora in condizione di germinare; e dall'avere la lesione di continuo caratteri tali che permettano lo stato di anaerobiosi, così favorevole allo sviluppo del bacillo tetanico.

Noi abbiamo raggruppato i casi di nostra osservazione, tenendo presente i caratteri della lesione e la gravità del decorso. *Ci risulta che ogni tipo di lesione chirurgica può determinare il tetano.*

Si è potuto classificare con esattezza il tipo della lesione in 37 casi, che risultano distribuiti come appresso:

1) ferite da punta: 15 casi; morti 8, guariti 7;
2) ferite lacero-contuse: 11 casi; morti 8, guariti 3;
3) escoriazioni: 6 casi; morti 3; guariti 3.
4) grandi traumatismi (schiacciamenti): 4 casi; morti 2, guariti 2;
5) ferite da taglio: 1 caso guarito.

Da quanto sopra si vede come nella scala di frequenza il primo posto è occupato dalle ferite da punta. Non esitiamo a dire che nella pratica civile la ferita da punta è quella che ha la maggiore importanza nei riguardi dell'infezione tetanica. Su 15 casi della nostra statistica, in 13 si è trattato di ferite da punta ai piedi inferte da chiodi, molto spesso rappresentati da chiodi sporgenti all'interno delle calzature. Se ci si domandasse perchè la ferita da punta debba essere la più pericolosa nel favorire l'infezione tetanica, dovremmo pensare che lo è sopratutto in quanto per i suoi caratteri favorisce più che ogni altra lesione le condizioni di anaerobiosi. Non esistono infatti nella ferita da punta le altre condizioni favorevoli, rappresentate dall'intensità del traumatismo che porta a mortificazione di tessuti, a formazione di coaguli oppure dalla penetrazione di corpi estranei che nelle ferite da punta non si effettua in maniera apprezzabile. E' noto d'altra parte come in condizioni sperimentali non si produca il tetano nell'anima-

le recettivo, inquinandone semplicemente i tessuti con un ago carico di spore tetaniche.

Se pertanto il tetano si produce, ne deriva che bisogna dare la maggiore importanza alla penetrazione, insieme con la spora, degli altri germi e in ispecie dei piogeni.

E infatti in quasi tutti i casi di ferite da punta di nostra osservazione che hanno portato al tetano, si è avuta la suppurazione della ferita, talora molto limitata e di breve durata, ma quasi sempre di grado tale da richiamare l'attenzione del paziente. In due dei 15 casi si è trattato di tetano sviluppatosi in seguito ad iniezioni nelle natiche. In entrambi si è avuto l'esito in ascesso. In uno di essi erano state praticate delle iniezioni di chinino. Nella letteratura è citato più di un caso di tetano dopo iniezioni di chinino; il che porterebbe a pensare che nel caso in ispecie lo sviluppo dell'infezione tetanica sia favorito dall'azione speciale necrosante dei sali di chinino in seno ai tessuti.

Anche *alla sede* della lesione, oltrechè ai suoi caratteri, va attribuita una certa importanza. Dalla nostra casistica risulta che le ferite degli arti inferiori sono tre volte più numerose di quelle degli arti superiori e queste a loro volta tre volte più numerose di quelle della faccia e della testa. C'è da domandarsi se questa ben diversa frequenza dell'infezione tetanica in rapporto con la sede delle lesioni, si debba far dipendere da condizioni speciali intrinseche dei vari tessuti nelle diverse regioni, oppure sia soltanto apparente in proporzione diretta della frequenza con cui le singole regioni del corpo sono più facilmente esposte a traumi in genere e vengono a contatto con materiale tetanigeno (terreno, stalle, ecc.).

Comunque però un contrasto evidente risulta a noi per ciò che riguarda le ferite del cuoio capelluto, che sono d'altra parte frequentissime e pur facilmente inquinabili di materiale tetanico. Noi possiamo segnalare un sol caso di tetano consecutivo a ferite del cuoio capelluto. Probabilmente la ragione della scarsa infeziosità va ricercata nella detersione spontanea che si effettua abitualmente nelle ferite del cuoio capelluto in rapporto alla loro abbondante sanguinazione.

Oltre la frequenza, volendo studiare i rapporti fra tipo di lesione chirurgica e gravità dell'infezione tetanica nei riguardi dell'evoluzione e dell'esito, risulta dalla nostra osservazione che *la mortalità più alta è fornita dai casi con ferite lacero-contuse* (*oltre il* 70 %). E' infatti la ferita lacero-contusa quella che per la mortificazione più o meno ampia dei tessuti con formazione di coaguli, con eventuale ritenzione di corpi estranei rappresenta la lesione *optimum* per uno sviluppo rigoglioso del germe tetanico. E' anche la lesione tipica della guerra moderna (proiettile d'artiglieria). Tanto più pericolosa se, come è accaduto in più di uno dei nostri casi, la ferita venga in primo tempo suturata: il che aggiunge alle altre condizioni favorevoli quella tanto importante dell'anaerobiosi.

A priori si dovrebbe ritenere che le condizioni ideali per il facile sviluppo di un tetano grave, nella pratica civile, debba ritrovarsi nei *grandi traumatismi*, quali gli schiacciamenti. Noi possiamo registrare solo quattro casi di tetano seguiti a gravi traumatismi degli arti; due solo di essi hanno avuto esito letale. C'è da pensare però che in questi casi intervengono, nella pratica civile, due condizioni che devono necessariamente influenzare lo sviluppo e l'evoluzione dell'infezione tetanica. Si tratta di malati che per la loro gravità vengono immediatamente spedalizzati e ai quali pertanto si pratica sistematicamente la profilassi antitetanica. In secondo luogo so-

praggiunge precocemente l'influenza modificatrice dell'intervento chirurgico spesso demolitore, che allontana il focolaio di infezione.

Ciò ci porta a considerare un altro lato interessante nello studio dell'infezione tetanica, quale è quello che regola i rapporti fra

ASPORTAZIONE DI TESSUTI MALATI E GRAVITÀ DELL'INFEZIONE TETANICA.

E' certo che il germe del tetano ordinariamente si sviluppa e si riproduce *in sito*. È logico quindi pensare che l'asportazione chirurgica del focolaio d'infezione debba di necessità influenzare lo sviluppo e il decorso della malattia. Nella nostra raccolta figurano due casi che riteniamo interessanti da questo punto di vista.

Nel primo si tratta di un individuo che riporta un grave traumatismo della coscia destra. Viene amputato della coscia stessa qualche ora dopo il trauma. A distanza di 5 giorni si presenta il tetano, che resta però lieve e migliora nel termine di un paio di settimane. Essendo stata praticata l'amputazione in tessuto sano a distanza dal focolaio traumatico, è ammissibile che il materiale infettante sia stato completamente allontanato dai tessuti con l'intervento demolitore. Ciò nonostante il tetano s'è sviluppato egualmente. Il che dimostra come la germinazione della spora in seno ai tessuti possa avvenire rapidamente entro le prime ore dal trauma e come nel caso in discussione il tetano sia stato provocato da quel *quantum* di tossina rapidamente prodotta e rapidamente assorbita dal focolaio traumatizzato, nel breve intervallo di tempo intercorrente fra il trauma e l'atto operativo. La precocissima germinazione della spora da una parte e il rapido assorbimento di tossina in dose submortale dall'altra, spiegano la relativa brevità del periodo di incubazione, pur trattandosi di un tetano lieve. Potrebbe sembrare eccessivo mettere senz'altro l'esito favorevole in relazione coll'intervento chirurgico nel senso che questo abbia allontanato nelle prime ore il focolaio d'infezione e con esso la possibilità della produzione di quantità successive di tossina che sommandosi nell'azione tossica con la dose iniziale, avrebbero con molta probabilità determinato un tetano grave. Tanto più che un altro fattore può aver concorso alla benignità dell'esito, quale la iniezione serica profilattica praticata qualche ora dopo il trauma.

Possiamo però citare il secondo caso, nel quale la profilassi è stata fatta egualmente in tempo utile e ciò non ostante si è avuto un tetano mortale.

Si tratta di una donna che riporta un grave trauma della gamba destra. Si pratica regolarmente la profilassi antitetanica e ci si astiene in primo tempo da un intervento demolitore nella speranza di salvare l'arto. Senonchè qualche giorno dopo, essendo peggiorate le condizioni locali, si amputa al terzo inferiore della coscia. In 17ª giornata dal trauma si presentano i segni dell'infezione tetanica, dapprima limitati al moncone, poi generalizzati e la malata viene a soccombere per tetano in dodicesima giornata di malattia.

In questo secondo caso possiamo dire di avere avuto condizioni cliniche opposte al primo: in quello rimozione precoce del focolaio traumatico, periodo di incubazione breve, tetano lieve; in questo rimozione tardiva del focolaio, periodo di incubazione lungo, tetano mortale.

Tutto ciò, mentre da una parte avvalora quello che dicevamo più sopra nei riguardi del periodo di incubazione (che nel secondo caso è stato lungo perchè probabilmente non subito ha avuto luogo la germinazione delle spore o comunque l'assorbimento di tossina), ci induce d'altra parte a ritenere

che l'infezione tetanica in esso è stata grave in quanto, per l'asportazione tardiva del focolaio, è stato possibile uno sviluppo continuato, duraturo di germi tetanici, cui ha corrisposto un'assorbimento di tossina in dose mortale e l'asportazione tardiva è rimasta senza successo.

Da quanto detto consegue che l'asportazione dei tessuti traumatizzati, anche se effettuata nelle prime ore dal trauma, non impedisce necessariamente lo sviluppo dell'infezione tetanica. E ciò lo ha dimostrato largamente l'esperienza dell'ultima guerra. Se lo sviluppo di forme bacillari dalla spora è rapido e molto rigoglioso, in modo che cospicua sia la dose di tossina prodotta ed assorbita, si può anche avere un tetano mortale.

D'altra parte però è anche vero che asportando il tessuto, si allontana il centro di produzione della tossina. Il che può avere la massima importanza, quando pure essendo precoce lo sviluppo delle forme bacillari, questo si mantenga quantitativamente scarso, in modo che scarse siano le dosi di tossina che vengono prodotte ed assorbite nell'unità di tempo.

Nel tetano in piena evoluzione naturalmente la cura locale ha molto minore importanza. Comunque è sempre bene praticarla come è bene praticare la sieroterapia. È perciò che al reparto Isolamento del Policlinico si usa trattare le lesioni chirurgiche dei tetanici quando non siano cicatrizzate, con mezzi più attivi che non sia la semplice medicazione, ricorrendo molto spesso alla escissione o alla ampia cauterizzazione dei tessuti malati.

Tetano traumatico e tetano idiopatico.

Esiste un certo numero di casi di tetano, che si presentano indipendentemente da ogni lesione di continuo della pelle o delle mucose. E' il così detto tetano medico o idiopatico. Clinicamente è contrassegnato oltre che dalla mancanza nell'anamnesi di ogni ferita o di ogni trauma, da una relativa benignità nel decorso e nell'esito. E' chiaro come sia difficile nel singolo caso stabilire se si tratti di un tetano idiopatico, in quanto minime lesioni cutanee che potrebbero rappresentare la porta d'ingresso di un tetano traumatico, possono facilmente sfuggire all'attenzione del paziente e del medico. Tanto più che secondo alcuni sarebbe possibile la persistenza per un tempo indefinito negli organi interni di spore tetaniche latenti, spore che potrebbero essere penetrate per vie diverse anche molto tempo prima della manifestazione clinica della malattia (Tarozzi).

Il rapporto fra il numero dei tetani medici e chirurgici oscilla, a seconda degli autori, da 1:5 a 1:10; a noi risulterebbe un rapporto di 1:8, con una mortalità notevolmente bassa (intorno al 33 %), quindi notevolmente inferiore alla mortalità generale del 55 %.

Come si stabilisce l'infezione nel tetano idiopatico? Si sa che un certo numero di individui sono portatori di spore tetaniche che essi eliminano mediante le fecce, in analogia a ciò che accade su più larga scala in alcuni animali domestici (il cavallo ad esempio). La percentuale di portatori sarebbe del 5 % (Pizzini), secondo altri anche più. Se ciò è vero, è logico pensare come possa stabilirsi un tetano idiopatico, autogeno, qualora le spore tetaniche penetrino nei tessuti, attraverso un punto qualsiasi dell'apparato gastro-enterico. Possono anche in questo caso come in tante altre malattie considerarsi come punto d'ingresso dell'infezione tetanica le tonsille? E' difficile stabilirlo. In nessuno dei nostri casi ha preceduto un'angina alla sindrome tetanica. A causa del trisma inoltre ci troviamo di solito nella impossibilità di obiettivare una eventuale lesione tonsillare nel caso che questa esista.

Comunque, se ci sono dei portatori, è giustificato pensare come il tetano idiopatico possa essere di origine autogena. Il problema è tanto più importante, in quanto si ricollega, secondo le idee della nostra scuola, all'altra questione tanto dibattuta della patogenesi del tetano chirurgico in senso stretto, ossia del tetano che segue a interventi chirurgici. Non vanno naturalmente inclusi in questo gruppo i casi di tetano traumatico secondario, osservati numerose volte durante la guerra, e che solevano presentarsi dopo interventi su antichi focolai traumatici, specie se questi interventi consistevano nella rimozione di corpi estranei, ritenuti da tempo nei tessuti (proiettili ad esempio). Intendiamo invece parlare dei rari casi di tetano che seguono talora a operazioni della chirurgia ordinaria.

Nella nostra raccolta esistono due casi di questo genere: uno che seguì a operazione di ernia inguinale, l'altro a intervento sulle vie biliari (colecistectomia e coledocotomia). Caratteristica dei tetani post-operatori è che si riscontrano, come fa osservare il Prof. Pontano, esclusivamente dopo interventi chirurgici sull'intestino o sulle vie biliari. In un altro caso, che il Prof. Pontano suol citare nelle sue lezioni, si trattava di un individuo operato sulla prostata, ma nel quale durante l'operazione era stato leso accidentalmente l'intestino retto.

Ora se è dimostrato questo rapporto patogenetico e se d'altra parte esiste in condizioni normali una notevole percentuale d'individui che albergano nel tubo gastro-enterico delle spore tetaniche, non è più logico attribuire in questi casi l'infezione tetanica all'eventuale inquinamento dei tessuti da parte di spore di origine intestinale, anzichè attribuirla come si è fatto largamente in passato e come si fa tuttora dalla maggioranza dei chirurghi, all'uso di catgut incompletamente sterilizzato o comunque a un'infezione di origine esterna, che pare inconcepibile con la perfetta asepsi della chirurgia moderna?

Una riprova di questa tesi si potrebbe forse avere nel singolo caso, ricercando la presenza di spore tetaniche nelle feccie del malato, mediante l'inoculazione nell'animale, come si è fatto qualche volta nel nostro reparto in taluni casi di tetano idiopatico.

Particolarità di decorso.

Vogliamo accennare solamente ad alcuni punti che ci sembrano degni di nota. Una questione di notevole interesse è quella che si riferisce ai sintomi iniziali dell'infezione tetanica e sui quali i pareri degli autori sembrano discordi. L'inizio locale dei sintomi tetanici, in corrispondenza dei muscoli dell'arto leso, è ritenuto da alcuni evenienza piuttosto rara, da altri abbastanza frequente. Su 131 casi di Spiegel, ad esito letale, citati da Aschoff, i fatti locali iniziali si ebbero solo in 7 casi. Noi invece li abbiamo rilevati con certezza in 7 casi su 61, quindi con frequenza più che doppia. Non solo ma abbiamo ragione di ritenere che il fenomeno sia molto più frequente di quello che non sembri: non sempre si va a ricercare con accuratezza nella storia del paziente come la sindrome tetanica s'è iniziata e presentata. Siamo perciò ridotti a dar ragione a quegli autori che come il Sonntag, lo Schittenhelm, ecc. considerano frequente l'insorgenza dei sintomi tetanici in vicinanza del focolaio.

Non solo ma a noi risulta che in alcuni casi *i sintomi locali* non sono fugacissimi, come sostengono alcuni, ma possono precedere per un tempo abbastanza lungo il trisma, che è per lo più considerato il segno iniziale dell'infezione tetanica. Citiamo il caso di una paziente che riportò una fe-

rita da punta (chiodo sporgente all'interno della calzatura) alla pianta del piede destro. A distanza di 10 giorni si presenta il trisma e sensazione di rigidità del tronco, quando già da quattro giorni, ossia in sesta giornata dal trauma, la malata avvertiva tensione dolorosa e sensazione d'impaccio dei movimenti a tutti e due gli arti inferiori e specialmente al destro. Si sviluppò in seguito un tetano generalizzato tipico che ebbe esito in guarigione. Nella storia di un altro tetanico troviamo che qualche giorno prima che comparissero i disturbi della masticazione e della deglutizione, il paziente cadde a terra nello scendere dal tram, perchè « si sentiva già debole agli arti inferiori ». Egli aveva riportato una settimana prima una ferita da punta in uno dei piedi.

C'è da aggiungere che in molti casi in cui l'inizio locale dei sintomi tetanici non è dimostrabile, è frequente una maggiore intensità della contrattura dei muscoli dell'arto leso. Il che deve far pensare che in quell'arto sia stata la porta d'ingresso, nei casi in cui non esistono traccie visibili di lesioni pregresse. E infatti nel tetano idiopatico esiste una distribuzione più uniforme dei fenomeni di contrattura e soprattutto non sono mai rilevabili differenze fra le due metà corrispondenti del corpo, evenienza frequente, secondo la nostra esperienza, nel tetano chirurgico.

Accenniamo appena all'importanza che ha nei riguardi della cura la ricerca dei sintomi locali iniziali in ogni caso di tetano generalizzato. È noto come il trattamento sieroterapico abbia tanto maggiore probabilità di successo, quanto più precoce ne è l'applicazione, pur senza voler sottoscrivere completamente la tesi di Behring, forse eccessiva, la quale sostiene che la sieroterapia praticata non più tardi di 30 ore dal primo manifestarsi dei sintomi morbosi valga ad abbassare la mortalità per tetano fino al 15 %.

Quanto è stato detto si riferisce esclusivamente al tetano generalizzato, perchè il presentarsi e il persistere dei fenomeni tetanici in un arto ad esempio senza diffusione ad altri gruppi muscolari (mm. masticatori, del dorso, dell'addome, ecc.) ci riporta a quella forma clinica di tetano che è stata definita *tetano parziale*, di cui nessun caso tipico figura nella nostra raccolta. È questa molto spesso la manifestazione clinica del così detto tetano post-sierico, che è stato osservato largamente durante la guerra quando la profilassi antitetanica si applicava sistematicamente a tutti i feriti e che è invece manifestazione rara nella pratica civile per le ragioni opposte.

L'iniziarsi o comunque il prevalere dei sintomi nei muscoli dell'arto, sede della lesione, rappresenta secondo noi la conferma clinica della grande importanza che hanno i nervi periferici nell'assorbimento della tossina dal focolaio d'infezione.

Poche considerazioni ancora sul comportamento *della temperatura nei tetanici*, per quanto ci risulta dall'osservazione delle schede nei casi da noi studiati. Il tetano non si può considerare necessariamente come una malattia febbrile. Sono numerosi i casi anche mortali che decorrono senza il più piccolo aumento di temperatura fino all'ultimo. Per lo più si riscontrano lievi alterazioni febbrili (37,2-37,5), le quali di rado raggiungono o superano i 38°. A noi risulterebbe che quando la temperatura si presenta discreta o addirittura alta si può di solito mettere in rapporto con fenomeni complicanti più che con l'infezione tetanica in sè considerata. La broncopolmonite ci risulta essere complicazione frequentissima e responsabile di aumenti di temperatura notevoli in molti tetanici. La minor frequenza con cui è notata da molti autori forse si spiega in parte tenendo conto della difficoltà che si può riscontrare nel metterla in evidenza semeiologicamente.

Con un esame sommario dell'apparato respiratorio, come molto spesso, per ragioni ovvie, si suol praticare nei tetanici, un focolaio di broncopolmonite può facilmente sfuggire. Frequente anche la febbre che si presenta come manifestazione di una malattia da siero, specie nei casi a decorso favorevole. E finalmente in un certo numero di casi la febbre si può attribuire in parte o per intero alla suppurazione della lesione chirurgica che provocò il tetano.

Se si escludono tutte queste cause di aumento di temperatura, si può dire che non rimangano casi di tetano che decorrano con febbre notevole e che pertanto non si può riguardare l'infezione tetanica per sè come una malattia febbrile.

Ha invece un valore tutto particolare e attribuibile direttamente all'azione perturbatrice della tossina tetanica sui centri termoregolatori, il caratteristico aumento di temperatura che si ha qualche ora prima dell'esito letale. Noi l'abbiamo riscontrato in oltre il 60 % dei casi ad esito infausto. È un fenomeno molto caratteristico perchè consiste in un aumento di temperatura rapido e progressivo, senza oscillazioni, che si presenta non oltre le 24-36 ore che precedono la morte. La temperatura può raggiungere e superare il 42°. Il carattere peculiare della rapidità e della progressività dell'ascesa termica è molto evidente nelle grafiche, dove la linea della temperatura, dopo un decorso per lo più afebbrile o lievemente subfebbrile, si solleva bruscamente in una cuspide ripida e molto alta, che segna l'*exitus*. Questo aumento premortale della temperatura e sul quale Wunderlich per il primo richiamò l'attenzione, rappresenta per così dire il segno tangibile che la tossina ha raggiunto nell'individuo la carica mortale. Ha perciò un valore pronostico enorme. Se in un tetanico comincia un aumento di temperatura rapido, progressivo, di ora in ora, senza oscillazioni, tanto più se questo aumento non si può mettere in rapporto con una delle condizioni complicanti di cui sopra (broncopolmonite, malattia da siero), si ha il diritto di formulare senza riserve prognosi infausta, con *exitus* nel termine di 24-48 ore al massimo.

Terapia.

Ci limitiamo naturalmente a parlare della terapia del tetano in atto, esponendo quelle considerazioni che derivano dalla nostra osservazione e riportando il metodo di cura adottato da anni dal prof. Pontano,

La terapia del tetano, schematicamente considerata, ha un duplice scopo da raggiungere: 1) eliminare o per lo meno ridurre nei limiti del possibile le cause del male sia agendo direttamente in vario modo sul focolaio d'infezione, dove esso esista, sia cercando di combattere lo stato tossico mediante la terapia serica (terapia causale); 2) calmare mediante una cura medicamentosa opportuna, le sofferenze dell'infermo, che sono in genere molto grandi, specie durante le crisi (terapia sintomatica).

Parleremo prima di quest'ultima. Si tratta essenzialmente di deprimere i centri nervosi non tanto allo scopo di eliminare lo stato di contrattura, che non è di per sè molto dannoso e d'altra parte non facilmente rimovibile, quanto soprattutto di evitare gli spasmi che sono oltre che dolorosi spesso pericolosi. Lo spasmo infatti può rappresentare da solo la *causa mortis* quando interessa i muscoli del respiro. In questi casi il tetanico può morire improvvisamente per asfissia durante una crisi. Su 31 casi di tetano a esito sfavorevole della nostra raccolta, per lo meno in tre di essi si è avuto il quadro della morte improvvisa per soffocazione. Ciò giustifica l'importanza della terapia sintomatica. Col largo impiego dei sedativi noi

raggiungiamo lo scopo di deprimere i centri nervosi al punto che si rendono inefficaci gli stimoli, talora minimi nella loro entità, che provocano in via riflessa la crisi spastica. I calmanti che si usano ordinariamente al nostro reparto sono il *bromuro di potassio e l'idrato di cloralio*, che si sogliono prescrivere insieme in parti eguali nella dose di 4-6 grammi ciascuno *pro die*. Si somministrano di solito *per os*, ricorrendo all'uso per clistere quando la somministrazione per bocca non è possibile. In taluni casi si intensifica l'azione sedativa dei suddetti farmaci con qualche iniezione di morfina.

Da qualche tempo sono stati sperimentati con successo, come rimedio sintomatico i sonniferi ad azione rapida. Si usano perfino per via endovenosa e l'azione di ogni singola dose dura in media due, tre ore. Si ripete eventualmente l'iniezione 3-4 e più volte nelle 24 ore. Se pure il sonno è spesso limitato a poche ore, è però costante l'azione calmante sui centri nervosi, la quale impedisce per un certo tempo la comparsa degli accessi di spasmo. Il malato resta dopo l'iniezione in uno stato di assopimento, che ristora notevolmente le sue forze e influisce in maniera favorevole sulle funzioni del respiro e del circolo.

La sieroterapia ha lo scopo di combattere direttamente gli effetti tossici dell'infezione tetanica. Con quali speranze di successo? scarse già a priori perchè è noto che quando l'infezione tetanica comincia a dar segno di sè, nella maggioranza dei casi la tossina s'è già legata ai centri nervosi e talora in dose già mortale. Basta pensare ai casi nei quali la demolizione dell'arto all'inizio del tetano non salva il malato! Si sa d'altra parte che l'unione della tossina alla sostanza nervosa è indissolubile. In questi casi l'azione della sieroterapia si deve considerare pressochè nulla.

Però dobbiamo ammettere che accanto a questi casi irreparabili, ne esistono degli altri in cui allo scoppio dei sintomi tetanici, *la tossina può non essere già legata alla sostanza nervosa in dose mortale*. Questa potrebbe essere raggiunta, se alla quantità iniziale di tossina si sommassero le dosi successive che vengono assorbite dal focolaio infiammatorio, quando questo si mantiene ancora attivo come centro di produzione della tossina tetanica. In questi casi, del resto non rari, è giustificato anzi doveroso da una parte cercare di modificare direttamente per quanto è possibile il centro di produzione della tossina, dall'altra impedire che altre dosi di tossina risalgano ai centri per aggiungersi alla dose iniziale.

Il primo scopo si ottiene curando chirurgicamente con energia nei tetanici ogni lesione ancora suppurante o comunque avente i caratteri di una lesione infiammatoria in atto. Al reparto Isolamento si usa per questo ricorrere a seconda dei casi allo sbrigliamento ampio della ferita, all'asportazione di parti malate o alla cauterizzazione energica dei tessuti, sede della lesione; alla precoce demolizione solo se questa abbia strette indicazioni.

Il secondo scopo si raggiunge con la sieroterapia. Si tratta di caricare l'organismo con dosi massive di siero in modo da neutralizzare il massimo di tossina libera possibile, prima che questa risalga ai centri.

Questo presupposto teorico giustifica di per sè, indipendentemente dai risultati, l'impiego sistematico della terapia serica in ogni tetanico. Quale la via d'introduzione? Se è vero come pare ormai ben dimostrato che la tossina si riassorbe specialmente per i nervi, *è più che logico introdurre il siero là dove è possibile bloccare le vie di assorbimento*. Nel nostro reparto si usa perciò iniettare il siero nello spessore dei tessuti, lungo i nervi dalla superficie alla profondità tutto intorno alla lesione, che rappresenta, la

porta d'ingresso dell'infezione tetanica. Quando la lesione, come molto spesso accade, ha sede in un arto si edemizzano i tessuti alla radice dell'arto, mediante iniezioni praticate circolarmente in tutte le direzioni e a tutte le profondità, specie in vicinanza dei tronchi nervosi. E ciò si fa con dosi alte: 30, 50, 100 cc. di siero antitetanico pari rispettivamente a 30, 50, 100 mila U. I. (secondo Tizzoni), dose che si ripete per due, tre e anche più giorni, se il quadro tetanico non tende a modificarsi rapidamente in meglio. Alle altre vie (sottocutanea, intramuscolare, endovenosa, endorachidea) si ricorre a completamento della prima introduzione o esclusivamente quando non è possibile stabilire la porta d'ingresso.

Quali i risultati della nostra terapia? E' difficile rispondere con una affermazione netta. Tuttavia alcune considerazioni c'incoraggiano a ritenerla utile. Criterio prognostico della massima importanza è in ogni caso di tetano non tanto l'intensità e l'estensione della contrattura, quanto la frequenza, l'intensità e durata degli spasmi riflessi. Ora noi crediamo di non esagerare dichiarando che in almeno sei casi dei 27 che hanno avuto esito in guarigione, la frequenza e il carattere delle crisi era tale che facevano riconoscere un'infezione tetanica grave.

Ma la nostra interpretazione ha le più ampie riserve; infatti la mortalità per tetano, prescindendo dalla terapia, è subordinata a due fattori di importanza essenziale; la sieroprofilassi e il genio epidemico.

Sull'influenza modificatrice della profilassi non v'è alcun dubbio: le statistiche dell'ultima guerra parlano in maniera eloquente. Dopo l'applicazione sistematica della profilassi serica si è avuto un abbassamento della mortalità dall'84 al 47 per cento.

Nella casistica da me studiata non si può tener conto della sieroprofilassi, perchè un numero esiguo di malati risulta averla praticata: appena 5 malati sul totale di 61 casi e in due dei cinque profilassati si è avuto, nonostante l'iniezione preventiva, l'esito infausto.

Non possiamo invece escludere l'importanza del genio epidemico, ossia del complesso dei fattori ambientali che tanta parte hanno nell'infezione tetanica. Essi spiegano già da soli, indipendentemente dalla profilassi e dalla terapia, il fatto notato da tempo dagli autori e confermato ampiamente dall'ultima guerra che la morbilità e mortalità per tetano, a parità delle altre condizioni, possono oscillare entro limiti abbastanza ampi a seconda dei luoghi. Si sa ad esempio che sul fronte francese durante la guerra la morbilità per tetano è stata molto più elevata che in altri luoghi (sul fronte russo tra gli altri) e che sullo stesso fronte francese, anche dopo l'applicazione della profilassi si sia avuto un abbassamento della mortalità solamente del 13 %, ossia dall'84 % al 71,3 %, laddove l'abbassamento medio è risultato altrove di gran lunga più notevole, scendendo fino al 47 %.

Esiste cioè certamente nei riguardi dell'infezione tetanica una predisposizione di luogo, alla quale sono subordinate, almeno entro certi limiti la morbilità e la mortalità nelle singole regioni.

E allora se bisogna ammettere, per le considerazioni già fatte parlando della siero terapia, che un numero molto limitato di tetanici può risentire gli effetti utili della cura e se si esclude l'influenza della profilassi, non resta che attribuire al particolare genio epidemico più che ad altri fattori la bassa mortalità del 55,7 % della nostra casistica.

Concludendo possiamo riassumere quanto abbiamo detto nelle seguenti proposizioni:

1) Vale in linea molto generica la regola che il tetano è tanto più grave per quanto più breve ne è il periodo di incubazione, perchè sono molto più frequenti di quello che non si creda i casi di tetano lieve con incubazione breve come non sono rari i casi di tetano grave con incubazione lunga. E' ciò perchè lo sviluppo del tetano è subordinato a un elemento troppo variabile nella sua entità qual'è quello dell'infezione mediante la spora.

2) La lesione tetanigena di gran lunga più frequente nella pratica civile è la ferita da punta dei piedi, provocata in genere da chiodi. Queste lesioni sopratutto bisogna tener presenti per la profilassi serica, dando la massima importanza anche alle piccole ferite, per lo più insignificanti, determinate dai chiodi sporgenti all'interno delle calzature.

3) l'asportazione chirurgica dei tessuti traumatizzati, anche se effettuata nelle prime ore dal trauma, non impedisce a colpo sicuro lo sviluppo del tetano. Comunque bisogna ammettere una certa influenza favorevole sull'esito della malattia. Anche a tetano in atto è giustificato modificare chirurgicamente, per quanto è possibile, il processo locale per impedire o limitare l'ulteriore produzione di tossina.

4) Il tetano chirurgico propriamente detto verosimilmente è un tetano autogeno che si sviluppa in soggetti portatori di spore tetaniche. Esso infatti si riscontra esclusivamente in individui che hanno subìto interventi operativi sull'intestino o sulle vie biliari.

5) L'inizio locale dei sintomi tetanici è frequente anche nei malati non profilassati, e può precedere di giorni i sintomi generali. E' buona norma ricercarli con cura per un trattamento sieroterapico precoce.

6) Il tetano ordinariamente non è una malattia febbrile, se si prescinde dall'aumento premortale della temperatura che ha un significato tutto particolare nei casi ad esito infausto.

Gli aumenti di temperatura di una certa entità, che si presentano durante il decorso sono in genere da mettersi in rapporto con complicazioni (broncopolmoniti, malattia da siero, suppurazione della lesione).

7) Il siero a scopo curativo va inoculato in modo che vengano bloccate le vie di assorbimento della tossina, edemizzando i tessuti circostanti alla lesione e bloccando i nervi lungo l'arto col metodo delle iniezioni circolari.

RIASSUNTO.

L'A. ha annotato i casi di tetano ricoverati al reparto Infettivi del Policlinico Umberto I nel quinquennio 1923-28.

Dallo studio di essi trae considerazioni d'ordine clinico intorno ai rapporti fra periodo d'incubazione e gravità dell'infezione tetanica; fra tipo di lesione chirurgica e morbilità e mortalità per tetano; fra asportazione di tessuti malati e decorso della malattia.

Tratta inoltre della frequenza dei sintomi locali iniziali e del comportamento della temperatura nei tetanici.

Espone da ultimo i criteri fondamentali della terapia usata.

Roma, 1929 - Stab. Tip.-Lit. Armani di M. Courrier. **V. Ascoli, dir. e resp.**

Anno XXXVI Roma, 1° Novembre 1929 Num. 11

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

fondata da **GUIDO BACCELLI**

diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

CLINICA DELLE MALATTIE INFETTIVE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

OSPEDALE AL POLICLINICO — REPARTO ISOLAMENTO.

Direttore incaricato e Primario: Prof. TOMMASO PONTANO.

Parotite epidemica.

Tentativi di riproduzione sperimentale negli animali e ricerche sulla secrezione salivare

per il dott. FILIPPO ROCCHI, aiuto medico.

Le malattie infettive in generale attirarono e attirano tuttora l'attenzione dei ricercatori per gli innumerevoli punti poco noti o addirittura ignoti della loro etiologia, della loro patogenesi, fisiopatologia, decorso ed esiti.

Priorità di studi, facilità di coltivazione di germi, epidemiologia ed endemie favorevoli, valore di studiosi, il caso, fecero sì che della conoscenza di molte di esse la medicina possa dirsi veramente e quasi completamente padrona.

Di altre invece tuttora sono sconosciuti, poco conosciuti e controversi numerosi punti verso i quali si dirige l'attenzione e la ricerca degli studiosi.

Tra queste ultime malattie, una delle più interessanti e non completamente chiarita sotto molteplici aspetti è la parotite epidemica.

Mentre il suo carattere epidemico e la sua frequenza hanno fatto sì che il nosografismo ne sia perfetto, rimangono ancora da scrivere parecchi paragrafi di tale capitolo di patologia. A questo compito ho voluto portare un contributo.

Particolarmente interessante ed oscuro è il capitolo della etiologia e patogenesi che io definirei meglio quello delle ricerche etiologiche e patogenetiche in quanto chè numerose ricerche di vari autori in vari tempi non hanno portato a risultati sicuri ed universalmente confermati, e perchè la riproduzione sperimentale della parotite epidemica coi presunti germi o con prodotti patologici presumibilmente infettanti non è stata potuta compiere in maniera probativa.

Si sono occupati dell'argomento: Capitain e Charrin (1881), Laveran e Catrin (1893), Ferrè, Antony, Mecray, Walsh (1896), Busquet e Boudeaud (1900), Bein, Michaelis (1896), Charriere, Teissier e Esmein, Granata, Nicolle e Conseil, Gordon, Wollstein, Martha, Ritossa.

I presunti agenti patogeni sarebbero rappresentati per molti di questi autori per lo più da cocchi di vario aspetto e di vari caratteri culturali, per altri da virus filtrabili. I diversi reperti sono contradittori e quanto mai dubbie e scarse le riproduzioni sperimentali della malattia.

Solo recentemente (1925) Kermorgant ha portato a termine uno studio assai importante e serio su tale argomento: dal liquido di lavaggio della cavità boccale dei parotitici avrebbe isolato una spirocheta che vivrebbe nei terreni di cultura in simbiosi con un batterio non patogeno. Nel sangue dei convalescenti esisterebbe una lisina e una agglutinina specifica per la spirocheta stessa. Questa sarebbe capace di riprodurre la malattia nelle scimmie e nei conigli. Questi risultati non sono stati però ulteriormente confermati e allo stato attuale delle conoscenze il problema della eziologia della parotide è tuttora aperto.

Ho voluto tentare anch'io qualche esperienza in proposito, usando una via nuova di prelevamento di materiale presumibilmente infettante nella speranza di migliore esito.

In sei casi di orchite parotitica, ho punto il testicolo con un ago affilato innestato ad una buona siringa ed ho estratto un po' del succo testicolare. Tale succo fuoriesce in piccola quantità, circa 1/2 - 1 cc., a seguito d'una violenta e prolungata aspirazione. E' di un colorito giallo-rossiccio.

La puntura veniva praticata in individui con impegno testicolare floridissimo, in periodo di piressia, quando cioè presumibilmente l'agente doveva trovarsi nel maximum della sua attività generale e locale.

Ho sistematicamente inoculato questo succo nella quantità di 1 cc. non nel sangue o nella parotide degli animali da esperimento, ma bensì direttamente nel testicolo di un coniglio, tentativo questo finora mai praticato, mentre come controllo, ci servivamo o di un testicolo di un altro animale o addirittura dell'altra ghiandola dello stesso coniglio, inoculata con soluzione fisiologica.

In un solo caso, invece dell'inoculazione intraparenchimatosa, praticammo l'iniezione endodeferenziale (secondo la mia tecnica) di 0,40 cc. di liquido.

In tutti e sei i casi non si ebbe mai a verificare alcuna nota flogistica a

carico del didimo in questione, non solo, ma non si notarono nemmeno segni di sofferenza del coniglio. Ciò per un lungo e accurato periodo di osservazione, oltre il 30° giorno.

In un caso, dopo sei giorni, estirpai il testicolo e ne feci una poltiglia sterilmente, stemperandolo in soluzione fisiologica e inoculandone circa un cc. nel testicolo di altro animale.

L'esito fu negativo.

A complemento di questi tentativi, inoculai sangue di parotitico febbrile nel peritoneo di alcune cavie, che non presentarono alcun disturbo apprezzabile, nè generale nè locale.

Il risultato di questi tentativi che è, come si vede, completamente negativo quanto alla riproduzione sperimentale della parotite o di un sintoma di essa, mi ha indotto a non ripetere ulteriormente tali inoculazioni.

La ragione dell'insuccesso può venire ricercata nella nessuna recettività degli animali usati, coniglio e cavia, per l'ignoto agente patogeno o può anche attribuirsi ad una estrema labilità di esso fuori del suo habitat comune.

Ma comunque stiano le cose, questi nostri tentativi sono tutt'altro che privi d'interesse, in quanto possono risparmiare ad altri ricercatori più fortunati tempo, materiale e disinganni, ed in quanto l'esclusione sempre maggiore di questa o di quella maniera di riproduzione sperimentale, può indirizzare altri alla ricerca di nuove vie più feconde di risultati.

***

Un'altra parte delle mie ricerche verte sul comportamento della secrezione parotidea nel corso della malattia; l'argomento ha un duplice grande interesse: la conoscenza delle eventuali alterazioni del ritmo della secrezione nella parotite, oltre a colmare una grave lacuna nella fisiopatologia di questa forma morbosa, può permettere di risalire per quanto è possibile all'interpretazione della lesione anatomica che ha determinato l'alterazione stessa. Ciò è tanto più importante in quanto sono note le incertezze sulla effettiva lesione anatomopatologica della parotite e quanto contradittorie e manchevoli siano le notizie in proposito.

Circa la secrezione della saliva nella parotite ecco le poche notizie che emergono da un accurato esame della letteratura:

Trousseau ammette secchezza del solo lato della lesione e attribuisce allo Stenone gonfio, duro, obliterato, la ritenzione salivare.

Dieulafoy: afferma che la secrezione salivare diminuisce.

Bouchut era dello stesso avviso di Trousseau.

Comby e Marfan citano Rilliet e Laveran che non avrebbero osservato nè secchezza nè salivazione esagerata.

Comby, senza negare la secchezza della bocca e la diminuzione della saliva notata da vari autori ha visto varie volte esagerazione della secrezione cellulare nei bambini. Secondo lui la saliva sarebbe costantemente acida.

Simon e Prautois videro durare la scialorrea anche dopo la risoluzione della ghiandola.

Romberg tace in proposito.

Comba e Lustig dicono che la quantità della saliva è talvolta un po' diminuita; le sue qualità chimiche e fisiologiche non sono modificate.

Hudelo dice che la secrezione salivare può rimanere normale; esiste tuttavia spesso secchezza della bocca.

Strümpell riconosce una diminuzione della secrezione e cita la secchezza del cavo orale.

Rubino menziona casi di scialorrea e di ascialorrea persistenti per diversi giorni dopo un'infezione parotitica.

Kermorgant segnala nello stadio di gonfiore parotideo la diminuzione della secrezione salivare.

Feer: La saliva che si versa dal dotto stenoniano non ha fatto riconoscere differenze apprezzabili nelle sue proprietà; talvolta pare che sia aumentata.

Questa rassegna della letteratura mostra come le conoscenze attuali su questo argomento siano quanto mai confuse e contradittorie. Colpisce veramente il fatto come molti autori nel compiere le suddette osservazioni non si siano affatto preoccupati di distinguere quello che fosse secrezione parotidea dal miscuglio finale risultante dalle diverse salive e dal muco orale.

E' logico pensare come, per uno studio esatto dell'argomento, sia necessario scindere nettamente gli altri fattori scialogeni dal fattore parotideo che a noi interessa. Probabilmente si deve alla mancanza di questo accorgimento la poca certezza degli autori sui caratteri e specialmente sulla quantità della secrezione salivare nella parotite.

E tale conoscenza, riferendomi a quanto ho detto prima, ha grandissima importanza per dirimere i dubbi sulle lesioni anatomo-patologiche e sulla natura degli elementi che la malattia impegna; se si tratti cioè del tessuto ghiandolare vero e proprio oppure del tessuto interstiziale, la cui lesione, secondariamente o meccanicamente, influenzerebbe la funzione dell'elemento epiteliale

E' alla delucidazione di questo punto che ho rivolto l'attenzione e la mia attività.

Ho cioè cercato di studiare il comportamento della secrezione della parotide ammalata, di essa sola, durante l'insorgenza della malattia, durante la sua acuzie e nella sua evoluzione finale.

È questo il punto interessante, in quanto che noi osserviamo un prodotto sicuramente patologico, assolutamente puro, non confuso con le altre salive.

Studiando la secrezione parotidea sola, vengono a mancare le cause di errore che derivano dalla considerazione della saliva boccale in toto.

Per raccogliere la saliva parotidea e studiarne il ritmo di secrezione ho pensato di drenarla prima del suo arrivo nel cavo orale, cateterizzando il dotto di Stenone.

In verità la raccolta di una saliva unighiandolare era stata già fatta da Cl. Bernard mediante una piccola siringa a ventosa, che veniva applicata nel punto di sbocco del dotto escretore.

Successivamente Adducco, Eckhard, Ordenstein adoperarono sondine di gomma introdotte nel canale di Stenone.

Altri autori (Butler Stoney, Beclard, Küss, Zebwroski) si giovarono di fistole secondarie a processi morbosi precedenti.

Nella parotite epidemica la raccolta di una saliva unighiandolare non era stata fatta altro che da Sicard e Dopter.

Questi AA. si valsero di sondine di gomma N. 2 della filiera di Charriere, troncate all'estremità e della lunghezza di 15 cm.

Ma tali autori si occuparono specialmente della parte morfologica di questa saliva (come vedremo in appresso), trascurando l'elemento, a nostro parere importantissimo, della quantità e del ritmo della secrezione.

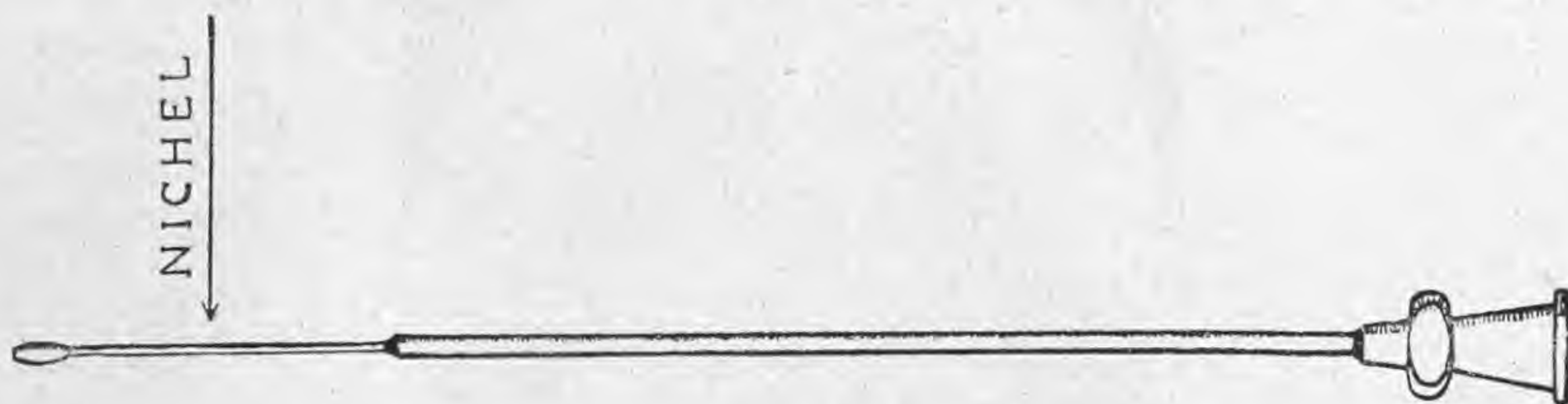
Questo mio lavoro soddisfa completamente a quest'ultimo postulato.

Tecnica del sondaggio. — Alla sonda di gomma, così come viene usata per l'uretra, ho preferito uno strumentino metallico che ho appositamente costruito.

L'introduzione nell'orificio del dotto stenoniano di una sonda di gomma molle o di una semirigida è cosa di notevole difficoltà manuale, data la indaginosità, sia pure relativa, con cui si riesce a sondare il dotto e data la resistenza che a volte offrono la papilla e l'orificio del canale inturgiditi ed edematosi.

Queste difficoltà vengono vinte assai facilmente dalla durezza metallica della sondina da me così costruita:

Ad un buon ago da puntura lombare opportunamente troncato alla punta, innesto e saldo a stagno un ago di nichel da iniezione, del calibro di circa un terzo di mm., anche esso opportunamente spuntato. La sua lunghezza è bene che non sia minore di 2,50 - 3 cm.

All'estremità libera di questo esile tubettino di nichel faccio fissare una piccola goccia di stagno, che, opportunamente regolarizzata e levigata viene a costituire una minuscola oliva. Di tali olive ne ho fatte di parecchie forme,

(Fig. 1).

rotondeggianti o allungate anche 4 mm., piriformi, più piccine e più grosse, di diametro medio di circa 2 mm.

La difficoltà della costruzione risiede tutta nel fare l'olivetta ben regolare attorno al tubettino e nell'impedire che questo si occluda collo stagno, ciò che si ottiene passando rapidamente con un moto di va e vieni un mandrino nell'ago durante il breve periodo della fusione dello stagno.

La olivetta viene quindi levigata con cura e la sondina è pronta all'uso (vedi figura 1).

Essa ha sulle sonde di gomma il vantaggio di venire maneggiata con grande facilità e per la sua lunghezza e per la sua rigidità; l'ago di nichel può venire piegato ad arco ed adattato alle peculiari situazioni del dotto di Stenone nei vari individui. L'olivetta, di diametro più grande del tubicino

viene in gran parte dei casi, quasi serrata per uno spasmo delle fibre liscie del dotto, sì che per lo più non sfugge dal lume del canale. La sonda può essere agevolmente mantenuta in posto dal malato stringendola fra le arcate dentarie, cosa impossibile per le sonde di gomma; può infine venire adattata ad una siringa per aspirare ed avviare l'efflusso del liquido.

Con tale strumentino ho eseguito numerosissimi sondaggi con ottimo risultato. La tecnica è la seguente:

Occorre prima di ogni cosa far lavare ripetutamente con cura la bocca del paziente con acqua pura.

La stomatite del parotitico è causa dell'accumulo tra le sinuosità della mucosa orale di un abbondante detritus biancastro costituito in massima da epiteli sfaldati, da leucociti, che possono durante la manovra del sondaggio otturare la sonda e travisare i caratteri citologici della saliva parotidea.

In genere, nel periodo dell'infezione acuta, ma più specialmente nei casi gravi con notevole impegno dei tessuti paraparotidei, la papilla di sbocco dello stenoniano è turgida e prominente, direi quasi eretta, e l'orificio spicca come un minuscolo cerchietto rosso infiammato. Basta in questi casi poggiarvi con

Fig. 2.

minima pressione l'estremità della sondina aiutandosi eventualmente con un movimento di rotazione, perchè questa entri con facilità nel dotto. Va con sè che mediante un largo abbassalingua, la parete della guancia deve venire resa bene accessibile.

Ma non sempre ciò è così facile. In alcuni casi di media gravità e nei leggeri, la papilla, già normalmente poco prominente, non facilita il sondaggio col suo turgore; in altri casi la papilla o manca affatto e il dotto si apre in piano sulla mucosa, oppure essa è così lunga e flaccida (e questi sono i casi peggiori) che il sondaggio è assai indaginoso e perfino a volte impossibile.

Entrata la sonda nel dotto, è bene spingerla più oltre possibile, sì che possa mantenersi in situ durante tutto il tempo della ricerca.

La sondina ha lunghezza sufficiente per essere mantenuta leggermente serrata fra i denti dal paziente stesso, con nessuna fatica e minimo fastidio; in maniera analoga viene mantenuta la sonda dell'altra ghiandola; ambedue le sondine si incrociano fuori della bocca del paziente. (Vedi figura 2).

In queste condizioni, nell'individuo anormale si vedrà spicciare rapidamente dal padiglione dell'ago di Quinke, le limpidissime goccie della saliva parotidea.

Una causa di errore che può sussistere anche nei normali è la esistenza di alcuni sbocchi stenoniani assai larghi e sfrangiati, sì che la mucosa del dotto, non serrandosi attorno all'oliva, lascia sfuggire il liquido fuori della papilla con grande facilità, mentre poco o nulla se ne incanala per la meno facile via della sonda.

Talvolta quando il dotto stenoniano, subito dopo lo sbocco, si inginocchia o assume un decorso tortuoso, la sonda non può venire spinta troppo profondamente, e può allora facilmente sfuggire e pescare nel cavo orale drenando la saliva orale, risultante di tanti elementi anzichè la pura saliva parotidea. Occorre quindi sorvegliare il sondaggio con cura e assicurarsi ogni tanto che la sonda sia sempre in posto.

Occorre inoltre raccomandare al paziente di non serrare troppo tra i denti la sondina altrimenti essa potrà facilmente far leva sulla parete del dotto stenoniano flettendolo, o stirandolo, il che equivale alla assenza del deflusso.

Questa è la tecnica da noi impiegata; però, volendo studiare un po' più intimamente il meccanismo della secrezione parotidea e intendendo togliere ogni dubbio che una eventuale mancata secrezione potesse dipendere da una causa inibitoria nervosa, spessissimo abbiamo stimolato la secrezione ghiandolare con duplice mezzo:

1° — Eccitando per via riflessa, la secrezione col porre a contatto delle papille gustative, succo di limone estemporaneamente espresso, oppure — più raramente — un piccolo pizzico di acido tartarico;

2° — Stimolando direttamente il nervo secretore, mediante iniezione di un ctg. di cloridrato di Pilocarpina.

Abbiamo anche tentato di provocare la secrezione psichica, ma con non evidenti risultati, come già Brunacci nel normale aveva osservato.

Dopo questa necessaria esposizione, produco senz'altro i protocolli delle esperienze fatte su ben 30 parotitici adulti:

(nella stessa riga: in cifra romana la giornata di malattia, quindi la durata del sondaggio, poi l'esito dello stesso e l'eventuale stimolo usato).

CASO I. — Pasqua D. B., a. 19, domestica.
Ingresso: V^a^ giornata. — Tumefazione cospicua bilaterale.

Parotide S.	Parotide D.
VI^a^: un'ora: gocce legg. torbide.	III^a^: sondaggio non riesce.
VII^a^-VIII^a^-IX^a^: non sondato.	IV^a^-V^a^-VI^a^: non sondato.
X^a^: 1 ora: 6 cc. stim. citrico.	VII^a^: non sondato.
XI^a^: 1 ora: 8 cc. stim. citrico.	XIII^a^: non sondato.

Caso II. — Cr. Alberto, a. 17, manovale.
Ingresso: VIII^a^ giornata. — Tumefazione modica a S.

Parotide S.	Parotide D.
IX^a^: 1 ora: 4 cc.	Non impegnata.
X^a^: 15 minuti: 3 cc. stim. citrico.	Non sondaggio.
XI^a^: 1 ora: 3 1/2 cc. stimolo citrico.	
XII^a^: 30 m.: 2 cc. st. citrico.	
XIII^a^: 1 ora e 15 m.: 5 cc. stimolo citrico e pilocarpina.	
XIV^a^: 15 m.: 1 cc. st. cit. 30 m.: 2 cc. pilocarpina.	
XV^a^: 15 m.: 3 cc. st. cit. 40 m.: altri 5 cc. pilocarpina.	
XVI^a^: Riposo.	
XVII^a^: Subito con st. cit.: 4 cc. Dopo 45 m.: altri 4 cc.	
XVIII^a^: Riposo.	
XIX^a^: 1 ora: 5 cc. st. cit. e tartarico.	

Caso III. — Nob. Pietro, a. 18, manovale.
Ingresso: IV^a^ giornata. — Modica tumefazione bilaterale.

Parotide S.	Parotide D.
IV^a^: 15 m.: 0,5 cc. st. cit. pilocarpina efficace, ma sondaggio interrotto.	III^a^: 15 m.: 0,5 st. cit. 30 m.: 0,5 cc. pilocarpina.
V^a^: 1 ora: 6 cc. st. cit. e pilocarpina.	IV^a^: 1 ora: 6 cc. st. cit. e pilocarp.
VI^a^: 1 ora: 0,5 cc. st. cit. e pilocarpina (rialzo di temperatura, dolenzia alle sottomascell. e al testicolo D.).	V^a^: 1 ora: gocce limpide st. cit. e pil.
VII^a^: 1 1/2 ora: 1 cc. stim. cit. e pil.	VI^a^: 1 ora e 30 m.: 2 1/2 cc.
VIII^a^: non sondato (febbre alta, tumef. e dolenzia al test. D.).	VII^a^: non sondato.
IX^a^: 45 m.: 0,5 (la tosse interrompe il sondaggio).	VIII^a^: 1 ora: cc. 3 1/2 st. cit. e pil.
X^a^: 50 m.: 2 gocce st. cit. e pil.	IX^a^: 50 m.: nulla.
XI^a^: 1 ora: 6-7 gocce st. cit. e pil.	X^a^: nulla.
XII^a^: 1 ora: 5 cc. st. cit. e pil.	XI^a^: nulla.
XIII^a^: 45 m.: 5 cc. st. cit. e pil.	XII^a^: nulla.

Caso IV. — Ped. Vincenzo, a. 15, manovale.
Ingresso: II^a^ giornata. — Tumefazione notevole bilaterale, maggiore a D.

Parotide S.	Parotide D.
I^a^: 15 m.: 2 cc. st. cit. altri 45 m.: 10 cc. pil.	II^a^: non fluisce saliva.
II^a^: 40 m.: nulla st. cit. e pil.	III^a^: nulla.
III^a^: 1 ora: nulla st. cit. e pil.	IV^a^: nulla.
IV^a^: non sondaggio (meningite punt. lombare).	V^a^: non sondaggio.
V^a^: non sondaggio (febbre alta, cefalea intensa).	VI^a^: Id.
VI^a^: non sondaggio (int. cefalea).	VII^a^: Id.
VII^a^: non sondato (cefalea e vom.).	VIII^a^: Id.
VIII^a^: riposo.	IX^a^: riposo.
IX^a^: nulla: st. cit.	X^a^: Id.
X^a^: gocce poco dense st. cit.	XI^a^: goccie torbide st. cit.

CASO V. — Copp. Maria, a. 26, donna di casa.
Ingresso: IVª giornata. — Impegno bilaterale modico.

Parotide S.	Parotide D.
IVª: 15 m.: 4 cc. st. cit. pilocarp.: nulla (vom.).	IIª: nulla st. cit. e pil.
Vª: 1 ora: 3 cc. st. cit. e pil.	IIIª: nulla.
VIª: 1 ora e 10 m.: 6 cc. st. cit. e pil.	IVª: nulla.
VIIIª: riposo.	Vª: nulla.
IXª: non sondato.	VIª: riposo.
Xª: riposo.	VIIª: 1 ora: 2 cc. st. cit. e pil.
XIª: 1 ora: 6 cc. st. cit. e pil.	VIIIª: 45 m.: 2 cc. st. cit. e pil.
	IXª: riposo.

CASO VI. — Vol. Felicia, a. 21, domestica.
Ingresso: IIIª giornata. — Impegno bilaterale cospicuo.

Parotide S.	Parotide D.
IIIª: 1 ora: nulla st. cit. e pil.	IIª: 1 ora: 25 cc. st. cit. e pil.
IVª: 30 m.: nulla (vomito).	IIIª: come a S.
Vª: 1 ora e 10 m.: nulla st. cit. e pil.	IVª: Id.
VIª: 1 ora: goccie st. cit. e pil.	Vª: nulla.
VIIª: nulla.	VIª: nulla.
VIIIª: soliti stimoli: nulla.	VIIª: 45 m.: 2 goccie st. cit. e pil.
IXª: 1 ora: nulla.	VIIIª: riposo.
Xª: 1 ora: soliti stimoli: nulla.	IXª: riposo.
XIª: 1 ora: soliti stimoli. nulla.	Xª: riposo.
XIIª: 45 m.: nulla.	XIª: sondaggio non riesce.
XIIIª: 1 ora: soliti stimoli: nulla.	XIIª: st. cit. pil. nulla.

CASO VII. — Fia. Nella, a. 19, domestica.
Ingresso: Vª giornata. — Tumefazione bilaterale modica.

Parotide S.	Parotide D.
IVª: 1 ora: 2 cc. st. cit. e pil.	Vª: nulla.
Vª: 30 m.: 2 cc. st. cit. e pil.	VIª: 30 m.: 2 cc.
VIª: 1 ora: 6 cc. st. cit. e pil.	VIIª: riposo.
VIIª: 1 ora: nulla: st. cit. e pil.	VIIIª: riposo.
VIIIª: 1 ora: 6 cc. st. cit. e pil.	IXª: riposo.
IXª: 1 ora: 2 cc. st. cit. e pil.	Xª: riposo.
Xª: 1 ora: soliti stimoli, nulla.	XIª: nulla.

CASO VIII. — Mir. Antonio, a. 24, maestro elementare.
Ingresso: IIª giornata. — Tumefazione cospicua a S.

Parotide S.	Parotide D.
IIª: 1 ora: 2 cc. st. cit. e pil.	Sana: 8 cc.
IIIª: 1 ora: 2 cc. st. cit. e pil.	» 8 cc.
IVª: 45 m.: nulla, soliti stim.	Sana: 12 cc. in 20 m.
Vª: 1 ora: nulla, soliti stim.	» riposo.

Caso IX. — M. Antonio, a. 21, meccanico.
Ingresso: VIIIª giornata. — Tumefazione bilaterale delle parotidi quasi scomparsa e dei testicoli.

Parotide S.	Parotide D.
VIIIª: 1 ora: nulla st. cit. e pil.	VIIª: 1 ora: 5 cc.
IXª: 1 ora: 5 cc. st. cit. e pil.	XIIIª: riposo.
Xª: 2 ore: cc. 8 st. cit. e pil.	IXª: 2 ore: 25 cc.

Caso X. — Sant. Fortunato, a. 24, portiere d'albergo.
Ingresso: IVª giornata. — Tumefazione bilaterale non cospicua.

Parotide S.	Parotide D.
Vª: 1 ora: nulla, st. cit. e pil.	Vª: nulla.

Caso XI. — Di G. Antonio, a. 30, agente del Governatorato.
Ingresso: IXª giornata. — Tumef. quasi scomparsa a D. nulla a S.

Parotide S.	Parotide D.
Sana, sondaggio non riesce, ma si nota secrezione.	IXª: 30 m.: goccie, st. cit. e pil.

Caso XII. — Pl. Benedetto, a. 20, pizzicagnolo.
Ingresso: IIª giornata. — Tumef. modica a D., forte a S.

Parotide S.	Parotide D.
IIª: 1 ora: nulla stim. cit. e pil.	IIª: 5 cc.
IIIª: 1 ora: nulla st. cit. e pil.	IIIª: 30 m.: 3 cc.

Caso XIII. — R. Piera, a. 17, domestica.
Ingresso: VIª giornata. — Tumef. cospicua bilaterale.

Parotide S.	Parotide D.
Vª: 1 ora: 3-4 goccie st. cit. e pil.	VIª: nulla.
VIª: 1 ora: nulla, st. cit. e pil.	VIIª: nulla.
VIIª: riposo.	VIIIª: riposo.
VIIIª: 1 ora: nulla, st. cit. e pil.	IXª: 2 goccie.
IXª: 1 ora: 1 cc. st. cit. e pil.	Xª: 1 cc.

Caso XIV. — Latt. Vincenzo, a. 24, impiegato d'albergo.
Ingresso: VIIª giornata. — Tumef. cospicua a S.

Parotide S.	Parotide D.
VIIª: 1 ora: 3-4 goccie st. cit. e pil.	Sana: 5 cc.
VIIIª: 45 m.: 2 goccie st. cit. e pil.	» 3 cc.

Caso XV. — C. Gabriele, a. 26, impiegato d'albergo.
Ingresso: IVª giornata. — Tumef. cospicua a S.

Parotide S.	Parotide D.
IVª: 30 m.: nulla st. cit. e pil.	Sana: 30 m.: 10 cc.
Vª: 1 ora: nulla st. cit.	» goccie st. cit.
VIª: 1 ora: nulla st. cit. e pil.	Iª: nulla st. cit. e pil.
VIIª: 30 m.: nulla st. cit. e pil. (vom.).	IIª: 30 m.: nulla.

Caso XVI. — Al. Edoardo, a. 22, impiegato d'albergo.
Ingresso: IIIª giornata. — Tumef. cospicua a sinistra, dolenzia a d.

Parotide S.	Parotide D.
IIIª: 1 ora: nulla st. cit. e pil.	Nulla.
IVª: 45 m.: nulla st. cit. e pil.	Nulla.

Caso XVII. — Ch. Alfredo, a. 23, chauffeur.
Ingresso: VIª giornata. — Cospicua tumef. a D., modica a S.

Parotide S.	Parotide D.
VIª: 1 ora: cc. 8, st. cit. e pil.	IIIª: nulla.
VIIª: (Il paz. esce dal reparto).	
XIIª: (Il paz. viene colpito da orchite destra).	
XIVª: 1 ora: nulla, st. cit. e pil.	XIª: nulla.
XVª: 30 m.: goccie, st. cit. e pil.	XIIª: goccie.

Caso XVIII. — R. Marino, a. 17, cameriere.
Ingresso: VIIIª giornata. — Tumef. bilaterale, più cospicua a S. — orchite bilaterale.

Parotide S.	Parotide D.
VIIª: 1 ora: nulla, st. cit.	VIIIª: 8-10 goccie, 1 ora: st. cit.
VIIIª: 1 ora: 10 goccie, st. cit. e pil.	IXª: 1 ora: 1 cc.
IXª: 45 m.: goccie st. cit. e pil.	Xª: 45 m. 1 cc.
Xª: riposo.	XIª: riposo.
XIª: 30 m.: 3 cc., st. cit. e pil. (vom.).	XIIª: 30 m.: 3 cc.

Caso XIX. — Man. Attilio, a. 23, muratore.
Ingresso: IIª giornata. — Tumef. cospicua a s., nulla a d.

Parotide S.	Parotide D.
IIIª: 1 ora: 1 goccia, st. cit.	Sana: 15 m.: 8 cc. st. cit.
	» 20 cc.
IVª: 45 m.: nulla, st. cit. e pil.	» riposo.
Vª: riposo.	Iª: (modica tumef. e dolore) 1 ora: 10 cc. st. cit.
VIª: non riesce il sondaggio.	IIª: 30 m.: 10 cc. st. cit. e pil.
VIIª: non sondaggio.	IIIª: 1 ora: 8 cc. st. cit. e pil.
VIIIª: 1 ora: 1 cc., st. cit. e pil.	IVª: 1 ora: 12 cc. st. cit.
IXª: 1 ora: 3 cc. st. cit.	

Caso XX. — Br. Maria, a. 17, domestica.
Ingresso: IVª giornata. — Tumef. cospicua a S.

Parotide S.	Parotide D.
IVª: 1 ora: nulla, st. cit. e pil.	Sana: 1 ora: 10 cc.
Vª: 1 ora: nulla, st. cit.	» riposo.
VIª: 1 ora: nulla, st. cit. e pil.	» 1 ora: 20 cc.
VIIª: riposo.	» riposo.
VIIIª: 1 ora: 0,5 cc st. cit. e pil.	» 45 m.: 16 cc.

CASO XXI. — Gr. Lina, a. 24, cameriera.
Ingresso: IIIª giornata. — Tumef. cospicua bilaterale.

Parotide S.	Parotide D.
IIIª: 1 ora: 1 cc. st. cit. e pil.	IIIª: 45 m.: 0,5 cc.
IVª: 40 m.: nulla, st. cit. (vomito).	IVª: Id. come a S.
Vª: riposo.	Vª: riposo.
VIª: 30 m.: nulla, st. cit. e pil. (vom.).	VIª: come a S.
VIIª: 45 m.: nulla, st. cit. e pil.	VIIª: come a S.
VIIIª: riposo.	VIIIª: riposo.
IXª: 40 m.: nulla, st. cit.	IXª: nulla.
Xª-XIª-XIIª-XIIIª-XIVª: riposo.	Xª-XIª-XIIª-XIIIª-XIVª: riposo.
XVª: 1 ora: nulla, st. cit. e pil.	XVª: nulla.
XVIª: 45 m.: nulla, st. cit. e pil.	XVIª: nulla.
XVIIª: (spremendo la p., fuoriesce una goccia densissima di materiale mucoso, filante, torbido).	XVIIª: come a S.
XVIIIª: come sopra.	XVIIIª: come a S.
XIXª: Id.	XIXª: Id.
XXª: Id.	XXª: Id.
XXIª: Id.	XXIª: Id.
XXIIª: riposo.	XXIIª: riposo.
XXIIIª: (ancora fuoriesce dallo stenoniano un piccolo grumo denso, filante).	XXIIIª: come a S.
XXIVª: (ambulatoriamente) Idem.	XXIVª: come a S.

CASO XXII. — Esp. Valeria, a. 12.
Ingresso: IIIª giornata. — Tumef. bilaterale modica.

Parotide S.	Parotide D.
IIIª: 1 ora: goccie, st. cit.	IIIª: 1 ora: goccie, st. cit.
IVª: 30 m.: 10 goccie st. cit. e 0,25 cc. di pil.	IVª: Idem 8-10 goccie.
Vª: riposo.	Vª: riposo.
VIª: 45 m.: 1 cc. st. cit.	VIª: 45 m.: 0,5 cc. st. cit.
VIIª-VIIIª-IXª: riposo.	VIIª-VIIIª-IXª: riposo.
Xª: 30 m.: 0,5 cc. st. cit.	Xª: 2 cc. st. cit.
XIª: riposo.	XIª: riposo.
XIIª: 20 m.: 2 cc. st. cit.	XIIª: 25 m.: 3 cc. st. cit.

CASO XXIII. — S. Luigi, a. 24, chauffeur.
Ingresso: VIª giornata. — Impegno bilaterale modico — orchite bilaterale insorta contemporaneamente alla parotite.

Parotide S.	Parotide D.
VIª: 30 m.: 3 cc. st. cit.	VIª: 30 m.: 4 cc. st. cit.

CASO XXIV. — Mon. Fausto, a. 16, fattorino.
Ingresso: Vª giornata. — Impegno cospicuo bilaterale.

Parotide S.	Parotide D.
IIIª: 20 m.: nulla, st. cit.	Vª: Id.
IVª: 1 ora: nulla, st. cit. e 0,75 cc. di pil.	VIª: 1 ora: 1 cc.
Vª: 30 m.: goccie st. cit. e pil.	VIIª: 30 m.: goccie, st. cit. e pil.
VIª: riposo.	VIIIª: riposo.
VIIª: non riesce il sondaggio.	IXª: 45 m.: nulla, st. cit. e pil.
VIIIª: non sondato.	Xª: 30 m.: nulla, st. cit.

CASO XXV. — S. Marte, a. 14.
Ingresso: VI^a giornata. — Modico impegno bilaterale.

Parotide S.	Parotide D.
VI^a: 30 m.: 1 cc. st. cit.	VI^a: 30 m.: 1 cc. st. cit.
VII^a-VIII^a: riposo.	VII^a-VIII^a: riposo.
IX^a: 1 ora: 1,05 cc. st. cit.	IX^a: 1 ora: 2 cc. st. cit.

CASO XXVI. — Esp. Flora, a. 10.
Ingresso: III^a giornata. — Impegno bilaterale più modico a sinistra.

Parotide S.	Parotide D.
II^a: 45 m.: 3-4 goccie, st. cit.	III^a: 2 goccie, st. cit.
III^a: 1 ora: nulla, 0,5 cc. di pil.	IV^a: 1 ora: 1 cc. st. cit. e pil.
IV^a: 45 m.: nulla, st. cit. e pil.	V^a: 45 m.: 2 cc.
V^a-VI^a: riposo.	VI^a-VII^a: riposo.
VII^a: non riesce il sondaggio.	VIII^a: come a S.

CASO XXVII. — Baf. Elisabetta, a. 13.
Ingresso: V^a giornata. — Impegno modico bilaterale.

Parotide S.	Parotide D.
IV^a: 30 m.: 2-3 goccie, st. cit.	V^a: come a S.
V^a: 45 m.: nulla, st. cit. e 0,5 cc. di pil.	VI^a: come a S.
VI^a: 1 ora: nulla, 0,5 cc. di pil.	VII^a: Idem.
VII^a-VIII^a: riposo.	VIII^a-IX^a: riposo.
IX^a: il sondaggio non riesce.	X^a: come a S.

CASO XXVIII. — Cor. Salvatore, a. 24, manovale.
Ingresso: V^a giornata. — Tumef. bilaterale più cospicua a D. contemporanea orchite sinistra.

Parotide S.	Parotide D.
V^a: 1 ora: 6 cc. st. cit. e pil.	V^a: 1 ora: 1 cc., st. cit. e pil.
VI^a: riposo.	VI^a: riposo.
VII^a: 30 m.: 1 cc. st. cit.	VII^a: 30 m.: 2 cc. st. cit.
VIII^a-IX^a-X^a: non sondaggio.	VIII^a-IX^a-X^a: non sondaggio.
XI^a: 30 m.: 6 cc. st. cit.	XI^a: 30 m.: 2,5 cc. st. cit.

CASO XXIX. — Sg. Francesco, a. 33, manovale.
Ingresso: V^a giornata. — Impegno modico bilaterale.

Parotide S.	Parotide D.
V^a: 1 ora: 8 cc. st. cit. e pil.	III^a: 1 ora: 2 cc. st. cit. e pil.
VI^a: riposo.	IV^a: riposo.
VII^a: 15 m.: 3 cc. st. cit.	V^a: 30 m.: 5 cc. st. cit.

CASO XXX. — F. Domenico, a. 19, tappezziere.
Ingresso: VII^a giornata. — Impegno modico bilaterale.

Parotide S.	Parotide D.
VII^a: 30 m.: 2 cc. st. cit.	VII^a: 30 m.: 1 cc. st. cit.

Gli individui studiati sono stati tutti adulti, come risulta sopra, meno quattro in epoca della pubertà.

Il sondaggio veniva eseguito al mattino, qualche ora dopo la colazione al caffè e latte.

Abbiamo mantenuto il tempo medio della osservazione intorno ad un'ora circa.

Alcuni individui tollerano benissimo la sondina in posto, per tempo anche più lungo, fino a due ore, due ore e mezza; altri individui, eretistici o poco pazienti (dico poco pazienti e non dico insofferenti) la tollerano però per un tempo minore.

La giustificazione di questo fatto va ricercata qualche volta nello stato febbrile del malato, nella adinamia propria della malattia infettiva, nella posizione talvolta incomoda per taluni, tutti fattori che limitano la possibilità di un lungo sondaggio; talvolta è la cefalea intensa, tal'altra una caratteristica tendenza al vomito, sotto forma di conati o di vomito vero e proprio.

Ma in linea generale, il tempo medio del sondaggio si è aggirato intorno all'ora. (Nei casi in cui per le predette ragioni il sondaggio durò meno di un'ora, il computo dei c.c. orari è stato calcolato in proporzione).

Quando dopo i primi 10-15 minuti, non spiccava dalla sondina alcun liquido, nemmeno se dolcemente aspirato, mediante una siringa innestata al suo padiglione, applicavamo lo stimolo citrico e quindi poi praticavamo l'iniezione di pilocarpina.

L'iniezione di questa sostanza provocava in genere notevole molestia ai pazienti, pel corteo di fenomeni ad essa dovuti; sudore profuso, senso di cardiopalmo, cefalea, senso di prostrazione e in molti casi vomito.

Qualche volta, negli individui maggiormente sensibili, il sondaggio fu dovuto interrompere breve tempo dopo l'iniezione, per causa appunto dell'importanza dei disturbi.

Qualche altra volta la sonda, pei movimenti del paziente, si liberava dal dotto, disturbando così la continuità dell'osservazione, sì che non son mancati i casi in cui fino a 6 volte nel corso di un'ora, fummo costretti ad introdurre di nuovo la sonda.

Nel corso dell'osservazione spesse volte abbiamo concesso giornate di riposo agli ammalati quando il sondaggio appariva troppo molesto, quando l'esperienza insegnava capitare in quel giorno osservazione di poco interesse.

Abbiamo praticato anche dei sondaggi di controllo in individui sani e in individui affetti da altra malattia (morbillosi).

In essi la secrezione si comporta come la fisiologia insegna.

La secrezione media si è aggirata intorno ai 15 cmc. all'ora, senza lo stimolo della pilocarpina.

Il secreto dell'individuo normale e del morbilloso compare immediatamente all'estremità della sonda e prosegue con ritmo uniforme per tutta la durata dell'esperienza.

La risposta allo stimolo citrico e alla iniezione di pilocarpina è perfetta e rapidissima.

La saliva è limpida, totalmente priva di elementi morfologici.

***

Ciò premesso, riassumo i dati della esperienza acquistata nello studio dei casi suesposti.

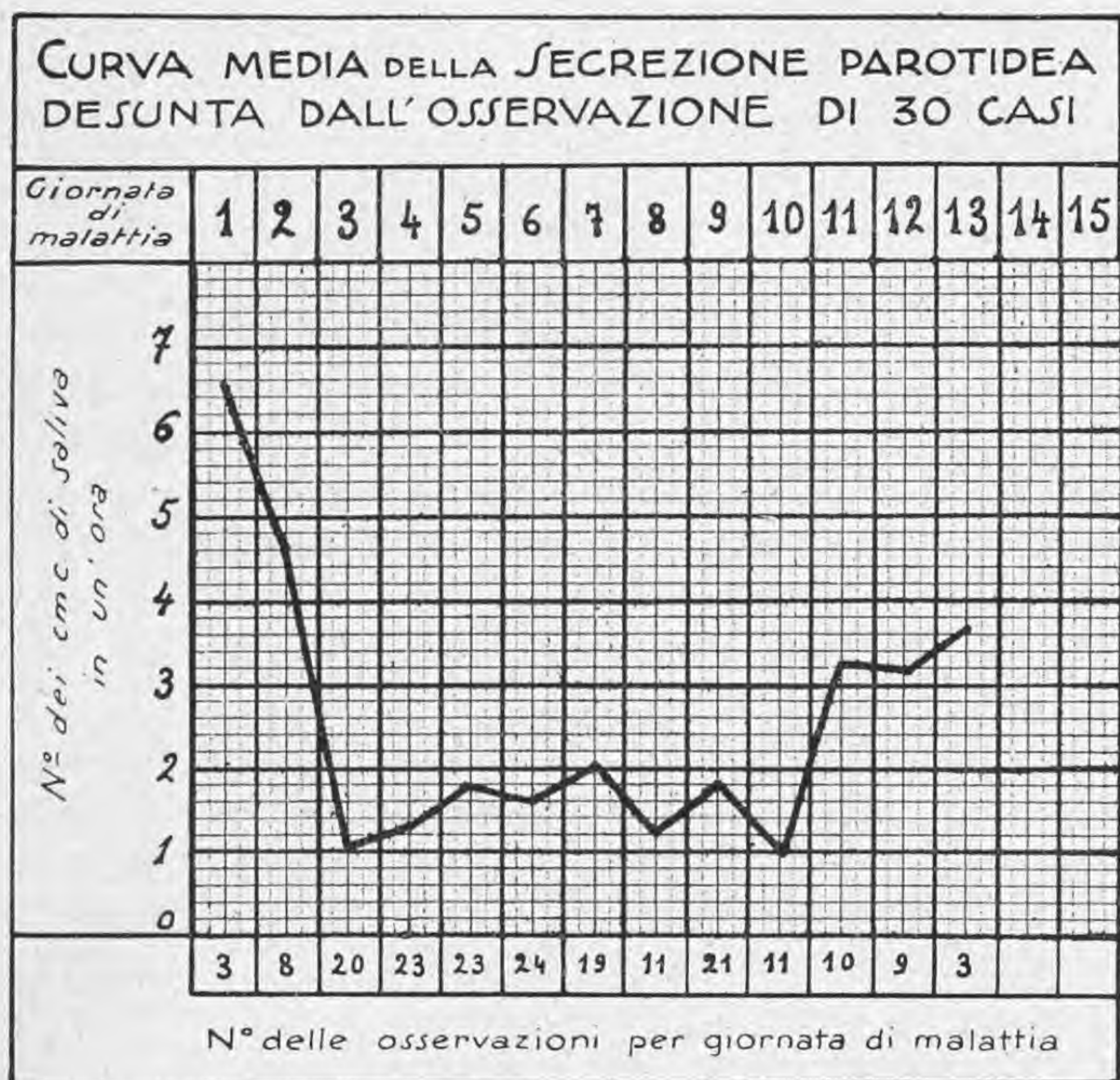
In linea generale, la secrezione della saliva parotidea nella Parotite Epidemica risulta a noi gravemente alterata.

Tale alterazione si ripercuote su tutto il decorso acuto della malattia, si prolunga oltre l'epoca della caduta della febbre e della scomparsa delle tumefazioni ghiandolari e consiste, per la parte da noi saggiata, in modificazioni quantitative e qualitative.

Circa le modificazioni quantitative, la grafica N. 1 da noi prodotta dimostra chiaramente in che cosa esse consistano.

CURVA MEDIA DELLA SECREZIONE PAROTIDEA DESUNTA DALL'OSSERVAZIONE DI 30 CASI

N° dei cmc di saliva in un'ora: 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0

Giornata di malattia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
N° delle osservazioni per giornata di malattia	3	8	20	23	23	24	19	11	21	11	10	9	3		

GRAFICA 1.

Mentre nel primissimo impegno della ghiandola (I^{a}-II^{a} giornata) la secrezione non risulta diminuire in maniera eccessiva, tale diminuzione si fa oltremodo sensibile nei giorni successivi.

Mentre nel primo giorno la quantità di saliva è rappresentata nella curva media da cmc. 6,6, nel secondo questa diminuisce a 4,6.

Si ha quindi per un periodo di circa 7 giorni una caduta della quantità di secrezione a poco più di un cmc. all'ora; quindi in undecima, dodicesima e tredicesima giornata la curva risale con una certa rapidità.

Insisto nel ripetere come questo è risultato a noi essere il decorso della secrezione in una media di 30 casi, alcuni dei quali leggeri, altri gravi e gravissimi.

Ciò significa che la curva in questione è la risultante di due componenti: una, quella dei casi leggeri che tende ad innalzare la curva; l'altra, quella dei casi gravi, che tende ad abbassarla.

In altri termini, mentre nei casi leggeri, nei casi frusti, nei casi in cui l'impegno ghiandolare macroscopico, la tumefazione, non era nè di grande valore, nè molto duratura, la secrezione era semplicemente più o meno diminuita; nei casi gravi la secrezione era abolita.

Ho detto casi gravi, ma, dalle lunghe osservazioni fatte, io sostituirei l'epiteto di parotite grave con quello di parotite completa, ossia di impegno parotideo serio in tutti i segmenti della ghiandola; nei casi infatti in cui la tumefazione era evidentemente a carico della ghiandola in toto, la secrezione era cessata; io direi che la alterazione della secrezione che va dalla diminuzione alla abolizione, sembra direttamente proporzionale all'entità clinica dell'impegno ghiandolare. (Vedi ad esempio i due casi gravi N. IV e N. VI, e i due casi lievi N. II e N. V).

Nei casi di serio impegno, la durata dell'abolizione stessa è in maniera non dubbia pure proporzionale alla gravità dell'impegno stesso.

In questi individui la molesta e assai lamentata secchezza della bocca era la conferma valida di questo asserto. Inutile dire che nei casi in cui una stomatite grave complicava il quadro la molestia era ancora maggiore.

Io non esito quindi ad affermare che la vera condizione della secrezione salivare nella parotite non è l'aumento, non è la normalità, non è la diminuzione, come variamente si legge nella letteratura, ma è *l'abolizione*.

Se questa abolizione non appare nella curva media tipica, ciò è dovuto al fatto che essa è la risultante della quantità di secreto nei casi gravi e nei casi lievi.

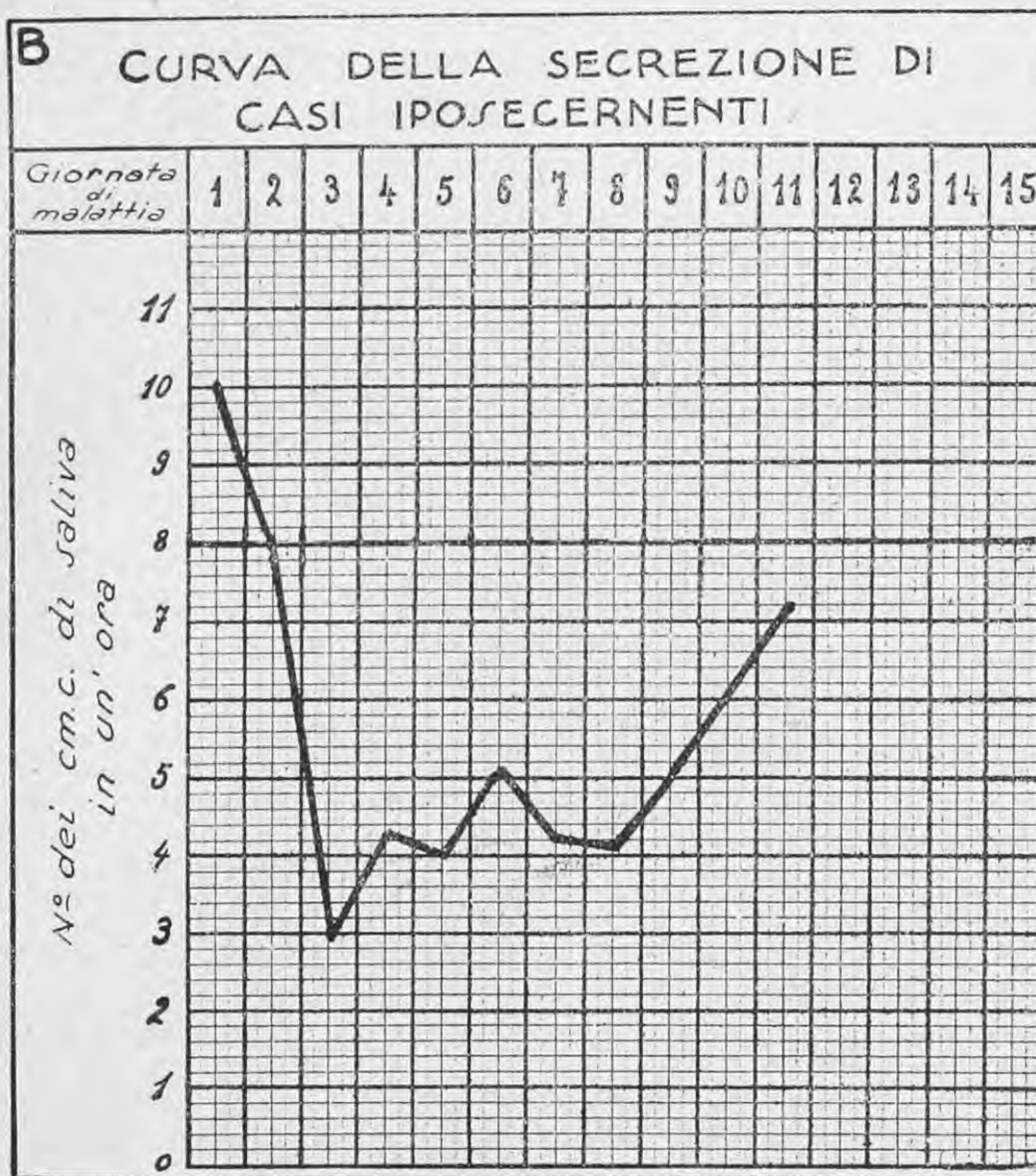
Mentre in massima, per esempio, la terza e la quarta giornata rappresentano epoche della cessazione completa dello stimolo nei casi di malattia tipica, e quindi la curva dovrebbe essere a *zero*, questa viene riportata sull'*uno*, dal fatto che in qualche caso leggero, non tipico, ad impegno non assoluto, la quantità della secrezione era appena diminuita (per esempio 4 - 6 - 8 anche 12 cmc. all'ora).

Ad esempio, sulle 23 osservazioni della IV^a giornata, ben 16 corrispondevano ad abolizione della secrezione, una a 0,5 cmc., una a 1 cc., una a 2, una a 4, una a 6, una a 12 cmc.

Ad esempio ancora, sulle 23 osservazioni della V^a giornata, ben 15 corrispondevano ad abolizione della secrezione.

Questo concetto viene ribadito dalle due curve accessorie, A e B (grafiche n. 2 e 3), che abbiamo costruito sceverando i casi in cui nel decorso della malattia vi era per un tempo più o meno lungo un arresto completo della secrezione, da quelli in cui l'alterazione del flusso secretorio non raggiungeva che il valore di diminuzione maggiore o minore.

La curva dei casi che direi asecernenti e che rappresentano la percentua-

le più alta, sovrapposta a quella dei casi che direi ipo-secernenti, ricostruisce perfettamente la curva media-tipo da noi costruita e commentata.

Evidentemente nei casi leggeri, l'elemento ghiandolare è colpito o così leggermente in toto o talmente in parte, che la funzionalità della ghiandola ne risulta appena menomata. In tali casi la sua restituzione all'integrità funzionale è relativamente un fatto compiuto, dopo 3-4 giorni di malattia (ad esempio caso N. V).

Nei casi gravi invece, tale restituzione ritarda assai e nel caso N. XXI — vedi grafica — in XXV^{a} giornata la secrezione non poteva affatto dirsi ristabilita secondo la norma.

La saliva che eventualmente fuoriesce dalla sonda nei giorni del primo impegno od eventualmente nei giorni successivi, è densa, poco fluente, più o meno torbida, contiene piccoli fiocchetti biancastri, è acida al tornasole, come spesse volte abbiamo verificato, contiene albumina in quantità oscillante dal 0,01 al 0,11 (Nissl), offre la reazione delle globuline sempre positiva (Nonne).

A volte la secrezione è talmente densa che scorre nella sonda con grande difficoltà ed occorre avviarla con l'aspirazione mediante una siringa.

In alcuni casi gravi la secrezione che ricompare nuovamente ha caratteri suoi propri.

Non è la saliva limpida normale che riappare dalla sonda, non è nemmeno la saliva torbida, quella dei primi giorni o quella dei casi di media gravità, ma è una secrezione che io dirò sui generis.

Essa non viene drenata dalla sonda, a causa della sua eccessiva densità. Comprimendo dolcemente la regione della guancia, a partire dalla branca montante della mandibola, venendo a metà della guancia stessa, s ivede fuoriuscire dall'orificio del dotto di Stenone come un vermicello vischioso, direi quasi gelatinoso, che noi abbiamo raccolto mediante l'ansa di platino.

Tale secrezione è vischiosa, fortemente filante, tenacissima e contiene numerosissimi fiocchi bianco-giallastri.

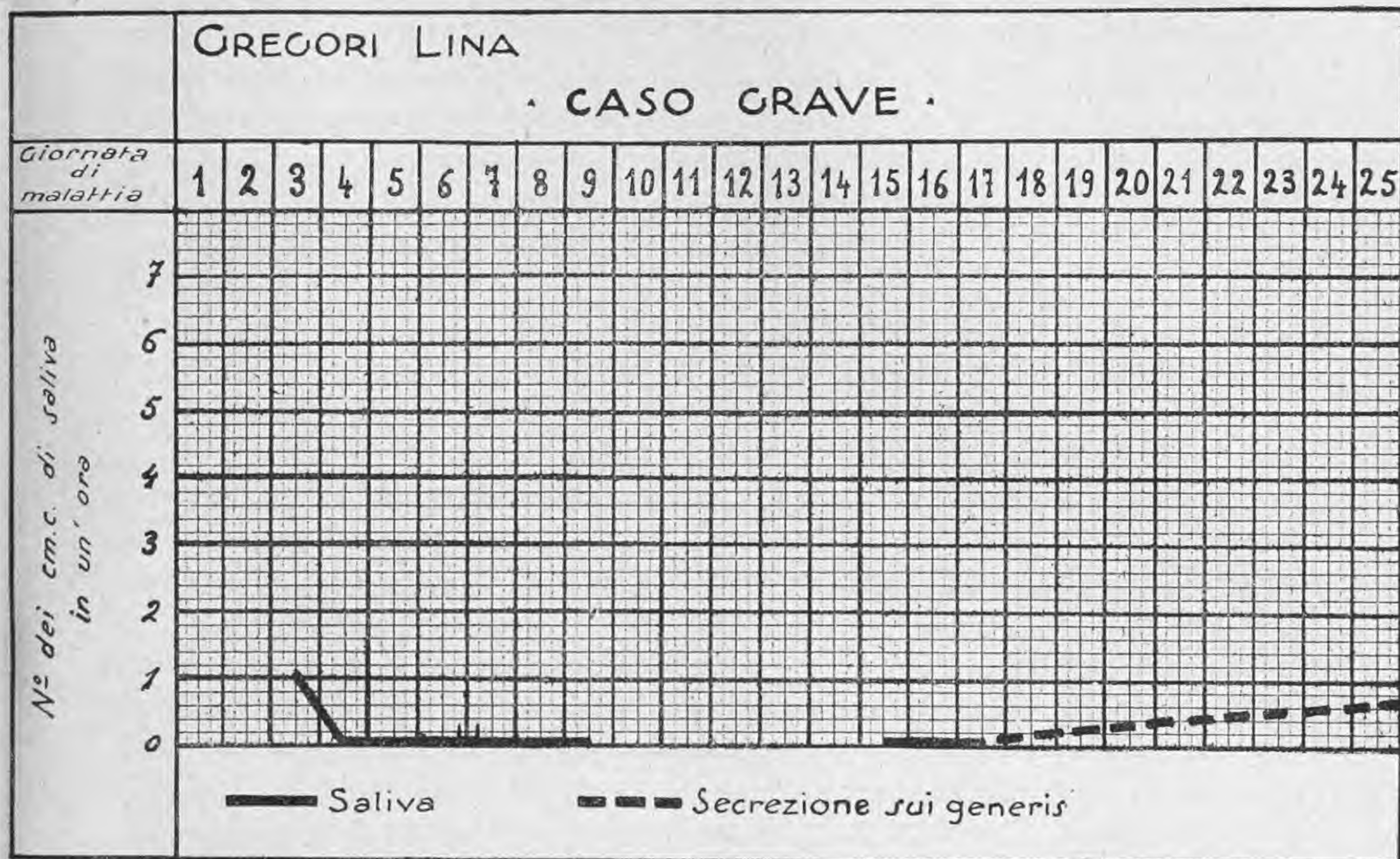
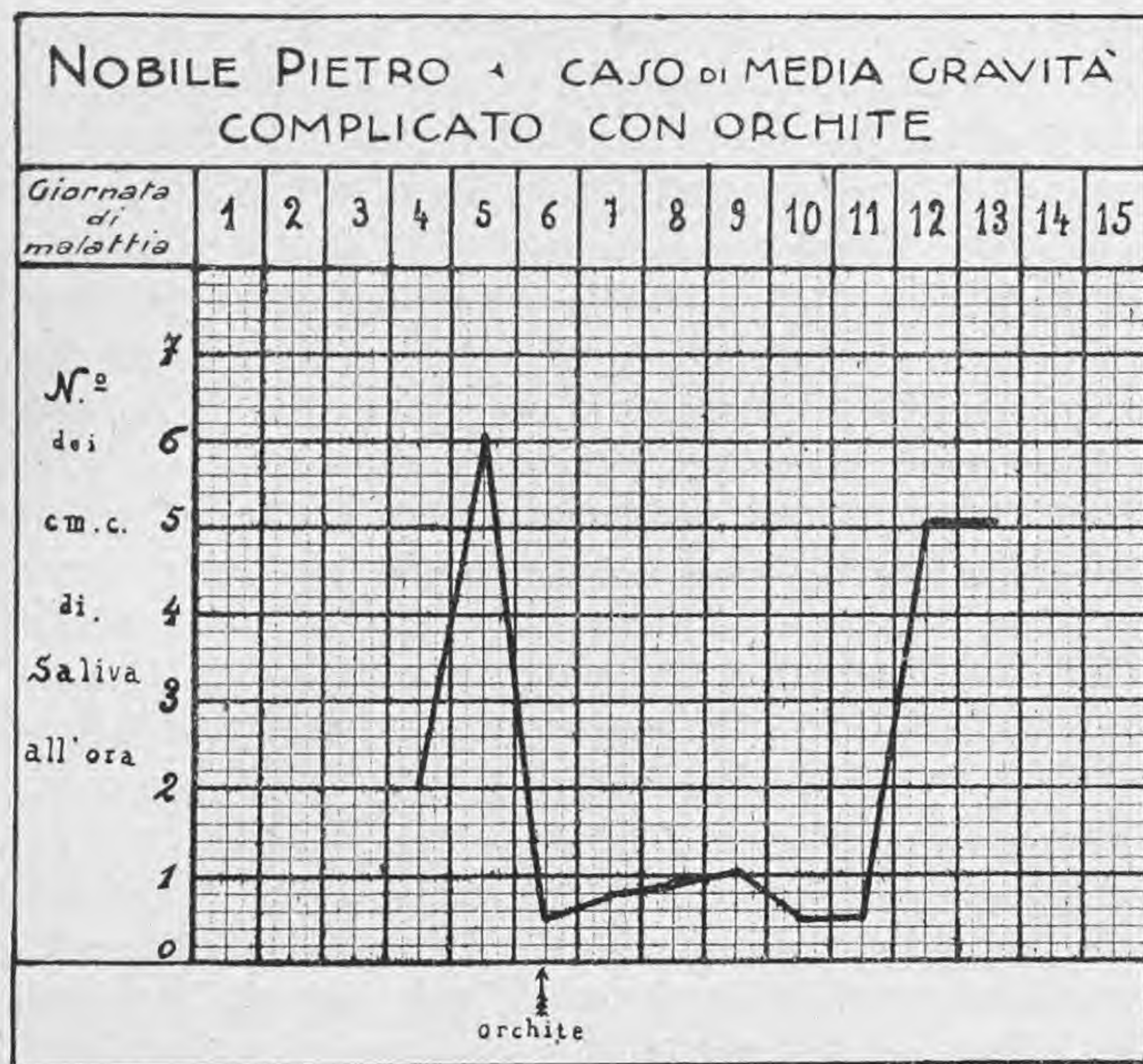
A espressione compiuta, tale secreto non si può ottenere nuovamente che dopo un certo tempo, quando cioè la parotide ha riempito nuovamente il dotto di Stenone.

Questa secrezione sui generis può durare per lungo tempo, come nel caso tipico N. 21 (vedi grafica N. 4). L'ammalata anzi, ci diceva di avvertire in bocca la detta secrezione come piccoli grumi che non offrivano alcun sollievo alla secchezza della bocca.

L'interpretazione di questa secrezione sui generis a noi pare illuminata coll'ammettere una lesione parenchimatosa assai grave, di lentissima riparazione e di prognosi funzionale riservata.

Ma noi abbiamo fatto un'altra osservazione importante:

E' noto come contemporanea alla orchite parotitica sia la comparsa di una brusca cuspide febbrile.

Aggiungeremo che in tre dei nostri casi di orchite parotitica, allo stabilirsi di essa osservammo una brusca caduta della secrezione fino ai valori più bassi (vedi grafica N. 5) che si mantennero tali per molto tempo, anche in

GRAFICA 4.

GRAFICA 5.

giornate in cui, nei casi di parotite non complicata, secondo la regola, la saliva sarebbe fluita in discreta quantità.

Il fatto è interpretabile coll'ammettere che in coincidenza coll'impegno testicolare si abbia un aggravamento delle condizioni anatomiche e funzionali della parotite, fenomeno che dimostrerebbe ancora una volta che la Parotite Epidemica sia una malattia squisitamente generale;

oppure che l'elevazione febbrile che si stabilisce si accompagni di per sè con una diminuzione della saliva parotidea.

Noi propenderemo per la prima ipotesi, in considerazione del fatto che nei controlli dei morbillosi febbrili la secrezione era pressochè normale.

Fatto questo che dimostra ancora una volta come la Parotite Epidemica sia una malattia a carattere squisitamente generale.

Abbiamo a bella posta descritto l'andamento della secrezione in linea generale, senza precisare differenze tra la secrezione dell'individuo lasciato senza stimoli e la secrezione dell'individuo stimolato col succo di limone o coll'iniezione di pilocarpina.

Ed abbiamo fatto ciò per far risaltare maggiormente il fatto, sempre constatato, che nel parotitico con secrezione assente, senza stimoli, la prova del succo di limone e l'iniezione di 1 ctg. di pilocarpina non hanno mai provocato la secrezione salivare parotidea.

All'iniezione di pilocarpina l'individuo reagiva con tutto il quadro complesso ben noto (senso di cardiopalmo, pulsazione carotidea, sudore profuso, secrezione lagrimale, secrezione bronchiale, tosse ecc.) meno che con la secrezione parotidea.

Ciò vuol dire che la stimolazione bulbare e terminale del nervo secretore della parotite era assolutamente incapace a promuovere la funzione delle cellule ghiandolari gravemente compromesse dalla malattia.

Nei casi leggieri, in cui spontaneamente dal padiglione della sondina fuoriusciva la saliva parotidea, con ritmo assai lento, con caratteri patologici, stentatamente, lo stimolo citrico o tartarico o quello pilocarpinico erano efficaci nel senso che promuovevano una secrezione un po' più affrettata, ma per nulla paragonabile, nè per quantità, nè per qualità nè per ritmo a quella provocabile cogli stessi stimoli negli individui normali.

Analogo era il comportamento dei casi gravi nei giorni tardivi della malattia, quando la secrezione tornava a comparire.

Tutto ciò significa che la lesione degli elementi ghiandolari è talmente intima e profonda che, le cellule nè spontaneamente, nè sotto gli stimoli massimi, possono compiere la loro funzione; quando presumibilmente nei casi leggeri e nei casi in cui la lesione, grave prima, si è andata attenuando poi, tali stimoli possono avere l'efficacia ridotta che viene consentita dalla funzionalità o superstite o in parte riacquistata degli elementi.

Un'altra conferma di questo asserto si ha nel fatto, ripetutamente da noi osservato, che quando nello stesso individuo una parotide era indenne e l'altra ammalata, la secrezione sotto gli stimoli aumentava secondo le caratteristiche regole da un lato ed era inefficace dall'altra.

Ma noi abbiamo esaminato anche il comportamento degli elementi morfologici che compaiono nel secreto parotideo patologico. Tale comparsa è di per sè già un sintomo assai importante in quanto la saliva parotidea normale non contiene elementi morfologici.

Già Sicard e Dopter, in 19 parotitici, studiarono il comportamento del sedimento della saliva parotidea drenata con altro mezzo, come abbiamo detto più sopra, in confronto a quello della saliva normale che non contiene alcun elemento morfologico.

Essi videro che comparivano nel sedimento salivare in questione numerosi elementi cellulari: in un primo periodo della malattia essi sarebbero rappresentati in maggioranza da polinucleari, linfociti e grossi mononucleari, non meglio definiti e talvolta da elementi cellulari appartenenti alla ghiandola e ai suoi canali. In un secondo periodo — periodo di stato della malattia — si avrebbe una massima ricchezza di cellule ghiandolari isolate e in ammassi, accanto ad una pioggia di cellule fusiformi distaccate dall'epitelio di rivestimento dei canali escretori. In un terzo periodo — verso l'8°-12° giorno — gli elementi sarebbero più rari e i linfociti e i grossi mononucleari sarebbero gli ultimi a scomparire.

Noialtri abbiamo sistematicamente osservato, nei nostri 30 casi, ogni qualvolta era possibile raccogliere la secrezione, (sia stata essa rappresentata da numerosi centimetri cubici o da poche gocce) il comportamento del sedimento cellulare.

La saliva raccolta veniva strisciata su vetrini, essiccata e colorata col metodo May-Grünwald-Giemsa.

Il complesso delle nostre osservazioni è quanto mai degno di fede perchè verte su un notevole numero di casi, scrupolosamente osservati in giorni svariati di decorso; perchè infatti le nostre osservazioni vanno dalla prima giornata fino alla XXV^a; perchè molti casi vennero sistematicamente studiati giorno per giorno, sì da poter avere una visione delle modificazioni citologiche graduali; perchè abbiamo studiato casi leggeri e casi gravi, prima, durante e lungo tempo dopo l'impegno ghiandolare clinicamente apparente.

Dall'esame dei nostri preparati risulta quanto segue:

Nel periodo che potremmo dire prodromico alla tumefazione ghiandolare non esistono nella saliva elementi figurati di sorta.

Abbiamo la possibilità di fare questa osservazione in quanto alcuni individui ricoverati con tumefazione parotidea unilaterale erano stati sondati anche dal lato sano, a scopo di controllo; senonchè, dopo 1-2-3 giorni di osservazione, anche la parotide sana venne a tumefarsi; in tal modo potemmo, colla nostra osservazione, colpire il passaggio dallo stato normale a quello patologico.

La comparsa di elementi morfologici nel sedimento coincide bruscamente col decorso della prima giornata di malattia; prima di essa non esiste sedimento morfologico.

Gli elementi che si riscontrano, sia nei casi leggeri, sia nei casi di media o

di piena gravità, possono distinguersi in due categorie: quelli ad origine san guigna e quelli di origine ghiandolare locale.

Ai primi appartengono avanti a tutto i polinucleari neutrofili, il nucleo dei quali appare, nei più, con i caratteri nel nucleo maturo. Non molti di essi sono discretamente conservati, ma la grande maggioranza offre cattive condizioni di colorabilità, il nucleo in picnosi, il protoplasma pallido, in sfacelo più o meno evidente. Alcuni di questi assumono la forma di quelle formazioni descritte col nome di corpuscoli salivari. Quindi si trovano elementi della serie linfocitaria, piccoli e grandi linfociti, in maggior quantità i primi. Appaiono anche forme mononucleari grandi, con un nucleo e un protoplasma che ricorda il tipo monocitico.

Alla seconda categoria ascrivo numerosissimi elementi cellulari di natura epiteliale ghiandolare. Sono cellule poligonali cubiche, a volte a coppa, con un protoplasma che si tinge in rosa-sporco, a volte in grigio-piombo, con un grosso nucleo rotondeggiante o appena elissoidale, finissimamente granuloso. a volte vacuolato. Talvolta anche nel protoplasma di queste cellule si riscontrano grossi vacuoli.

Abbiamo notato anche qualche cellula del tipo delle cellule ghiandolari mucose.

Inoltre sono reperibili elementi grossolanamente fusiformi, a nucleo ovale, riconoscibili per epiteli cilindrici dei dotti escretori dei vari ordini e del dotto di Stenone.

Questi elementi morfologici appaiono isolati o raggruppati in massi di grandezza varia e variamente confusi e commisti gli uni con gli altri.

Ma oltre questi elementi, più o meno ben identificabili, esiste nel sedimento una grandissima quantità di formazioni che ricordano le « ombre » di Pomfik dei preparati di sangue; sono, a mio parere, dei cadaveri di cellule, in cui non è più possibile riconoscere nè i caratteri del protoplasma, nè quelli del nucleo, trasformati come sono l'uno e l'atro in una massa più o meno omogenea di colorito rosso-sporco, bluastro-sporco. E' quindi assai difficile dire singolarmente a quale categoria di cellule abbiano potuto appartenere.

Tali elementi che io chiamerei ombre, costituiscono spesse volte ammassi di notevole volume entro cui possono essere però facilmente riconoscibili gli elementi cellulari sopra descritti.

Sono reperibili anche in grande numero grossi nuclei cellulari tondi od ovalari, coi caratteri del nucleo delle cellule epiteliali ghiandolari o isolati o provvisti ancora di brandelli, più o meno abbondanti, di protopasma in cattive condizioni di colorabilità.

Il fondo del preparato è, direi quasi, verniciato da un colorito rosa-sporco che rappresenta un tenue velo di sostanza albuminoidea coagulata. A volte tale sostanza si rapprende in fiocchi più o meno densi a costituire un reticolo irregolare.

Nella descrizione di questi elementi la nostra osservazione coincide con quella di Sicard e Dopter, ma non possiamo assolutamente sottoscrivere agli

asserti dei due autori là dove essi sistematizzano il reperto citologico nei tre periodi che abbiamo sopra riportati.

Il concetto che noi ci siamo formati sul comportamento dei vari elementi cellulari nei vari giorni è che non è assolutamente possibile distinguere periodi netti di predominio di una categoria di elementi sull'altra.

Nei diversi giorni la prevalenza dell'una specie di cellule cede insensibilmente alla prevalenza di un'altra e tale cambiamento avviene in epoca quanto mai diversa, a seconda della gravità del caso in osservazione.

Se, per esempio, in qualche caso leggero noi abbiamo riscontrato il ritorno all'assenza di elementi figurati in VII^a-VIII^a giornata, in altri casi gravi abbiamo visto abbondanza di polinucleati fino alla IX^a-XII^a e fin XXV^a giornata, nel caso più grave.

A noi è sembrato che gli elementi più caratteristici e più importanti del quadro citologico siano i polimorfonucleati neutrofili e le cellule ghiandolari di sfaldamento; è infatti con la comparsa di questi elementi, segno indubbio di lesione parenchimatosa e di difesa ematogena, che si annuncia nel sedimento l'inizio della malattia.

I polimorfonucleati neutrofili accompagnano il periodo acuto e scompaiono gradualmente sul finire di esso.

Essi sono accompagnati costantemente, in proporzione variabile, dalle predescritte cellule di sfaldamento ghiandolare che, numerosissime all'inizio e nell'acme della sindrome, si esauriscono anch'esse sul finire della malattia.

Le cellule epiteliali cilindriche e fusiformi dei dotti escretori e del dotto di Stenone che Sicard e Dopter descrivono addirittura in pioggia nel periodo di stato della malattia, nei nostri preparati sono relativamente scarsi rispetto agli altri elementi e accompagnano in percentuale assai modesta gli epiteli ghiandolari desquamati. Più numerosi forse nel periodo che precede la guarigione.

Se indubbiamente esiste un'infiammazione del dotto di Stenone nel corso della Parotite Epidemica e se quindi se ne spiega la presenza, non credo però avventata l'ipotesi che ad aumentarne il numero concorra anche la manualità dell'introduzione della sondina.

Circa il comportamento degli elementi mononucleati, monocitari e linfocitari, non posso nemmeno questa volta confermare l'asserto di Sicard e Dopter, secondo i quali tali elementi sarebbero la caratteristica assoluta del periodo finale, restando essi i padroni del campo microscopico, dopo la scomparsa dei polinucleati.

Noi abbiamo visto, come abbiamo ricordato più sopra, che la diminuzione dei polinucleati è di per sè caratteristica della fine della malattia e solo pochissime volte abbiamo potuto riscontrare scarsi linfociti dividersi con pochi ultimi epiteli ghiandolari desquamati, in stato di disfacimento, di ombre, la formula morfologica degli ultimi giorni.

Talvolta abbiamo notato una diminuzione straordinariamente brusca del numero degli elementi costituenti il sedimento: dopo 24 ore pochissimi elementi cellulari seguivano ad un sedimento straordinariamente ricco.

Tale fatto si deve forse ad uno spazzamento meccanico delle vie di deflusso da parte dell'abbondante scolo salivare provocato dall'iniezione di pilocarpina che, espellendo il detritus e gli elementi morti lasci scarse cellule da eliminare il giorno seguente?

In due casi, occorsi alla nostra osservazione, di parotiti non epidemiche, ma bensì di parotiti suppurate, il drenaggio del dotto di Stenone fece osservare un sedimento costituito nella quasi assoluta totalità da polimorfonucleati neutrofili.

Si può così stabilire una distinzione netta, di alto interesse diagnostico, tra la parotite epidemica e la parotite non epidemica; l'esame del sedimento della saliva drenata dallo Stenone può costituire un elemento prezioso di discriminazione dell'un caso e dell'altro nel periodo iniziale.

Il comportamento sopra descritto della secrezione parotidea nella parotite epidemica, illumina a nostro vedere di luce chiara la natura anatomo-patologica della malattia parotidea, in quanto depone in maniera non dubbia per una lesione parenchimatosa vera e propria, a cui si associerà anche il tessuto interstiziale, perighiandolare e il cellulare della guancia, ma che resterà sempre una vera lesione dell'elemento nobile ghiandolare.

CONCLUSIONI.

1. — Ripetuti tentativi di trasmissione della Parotite Epidemica mediante l'inoculazione, per via diretta intraparenchimale in 5 casi, per via endodeferenziale in un caso, nel didimo di conigli di succo di testicolo umano, colpito dalla lesione caratteristica, hanno avuto risultato negativo.

E così pure risultato negativo ebbe l'inoculazione di sangue di parotitico nell'acme della malattia, nel peritoneo delle cavie.

2. — Il cateterismo del dotto di Stenone, praticato con una sonda originale, in 30 casi di Parotite Epidemica in adulti e svariati controlli, per un complesso di oltre 250 sondaggi, dimostra che la secrezione parotidea nella Parotite Epidemica è gravemente alterata:

Nella percentuale massima dei casi, tale alterazione è rappresentata dalla abolizione della secrezione stessa; in una piccola percentuale è rappresentata dalla sua diminuzione più o meno grande (casi asecernenti e casi iposecernenti).

Il tipo della secrezione dei singoli casi (diminuzione o assenza) non viene influenzato da stimoli secretori gustativi e farmacodinamici, sia lievi che potenti (stimolo citrico, tartarico, iniezione di 1 ctg. di pilocarpina).

La curva media-tipo della secrezione nei vari giorni della malattia desunta dall'universalità dei casi, asecernenti e iposecernenti, dimostra che la secrezione, diminuita della metà in Prima giornata di malattia, scende bruscamente

e mantiene per circa una settimana valori bassi oscillanti tra *l'uno o due* ctmc. all'ora, per poi risalire lentamente.

Il quantitativo dell'albumina oscilla tra 0,01 e 0,11, denotando un notevole aumento rispetto al normale.

Nella saliva parotidea delle ghiandole ammalate compaiono in gran numero elementi morfologici caratteristici: polinucleati neutrofili, linfociti, monociti, cellule ghiandolari, epiteli di rivestimento dei dotti, in vario stato di conservazione.

La distribuzione di questi elementi nei vari giorni di malattia, non ci permette assolutamente di dividere in 3 periodi la malattia stessa, come hanno voluto Sicard e Dopter.

Lo svolgersi della malattia si accompagna nella saliva, fin dalla I^a^ giornata, coll'eliminazione principalmente di polinucleati neutrofili e di cellule ghiandolari, reperto caratteristico di questa malattia.

Questa eliminazione si attenua e scompare coll'attenuarsi e scomparire della sindrome morbosa e colla guarigione.

Si desume così un carattere differenziale di grande interesse diagnostico per la distinzione precocissima di parotiti infettive e di parotiti epidemiche.

Si può desumere inoltre dal comportamento della secrezione e di tutti i suoi caratteri la natura prevalentemente parenchimatosa della lesione della ghiandola parotidea.

BIBLIOGRAFIA.

Küss. *Notes sur la salive parotidienne de l'homme.* Journ. de l'anatomie et de la physiologie, XXXV, 246.
Oehl. *La saliva umana studiata colla siringazione dei condotti ghiandolari.* Tip. Fusi, Pavia, 1864.
Capparelli. *Sur la réaction de la salive parotidienne.* Arch. It. di Biol., XXI, 409, 1894.
Möllendorf W. *Handbuch d. Mikros. Anat. d. Menschen.* Zimmermann, vol. I, parte I.
Brunacci. *Sulla funzione secretoria della parotide nell'uomo.*
Dezani. R. Accad. Medica di Torino. *Chim. fisiologica,* vol. I, 1903-921.
Amantea e Zagani. *Arch. di Fisiologia.* Fano, 1925, p. 329.
Bouchard. In Th. Karth, 1883.
Ollivier. Acad. de Médecine, 1885.
Chauffard. La Sémaine méd., 30-III-1904.
Strumpell. *Trattato di Patologia medica e terapia.*
Kräuse P. Nel Trattato di Mohr e Staehelin.
Feer. *Trattato di Pediatria.*
Rubino. *Trattato di Terapia clinica.*
Matthes. *Diagnostica differenziale delle malattie interne.*
Romberg. Nel *Trattato di medicina interna* di Mering
Dieulafoy. *Patologia interna.*
Comby. *Les oreillons.* Paris, 1893, Biblioteca Charcot-Debove.
Kauffmann. *Trattato di Anatomia patologica speciale.*
Comba. Nel Trattato di Lustig: *Malattie infettive dell'uomo e degli animali.*
Comby e Marfan. *Traité des maladies de l'enfance,* vol. I.
Hudelo. Nel *Trattato di med. e terapia* di Brouardel e Gilbert.
Capitain et Charrin. Mém. de la Soc. de Biol., 1881, 33, p. 192.
Ollivier. *Revue mensuelle des maladies de l'enfance,* 1885.

LAVERAN et CATRIN. Mém. de la Soc. de Biol., 1893.
MICHAELIS. *Des microbes des oreillons*. Sémaine méd., 17e année, 1897, p. 123.
BUSQUET et BOUDEAUD. C. R. Soc. Biologie, 1900.
TEISSIER et ESMEIN. Mém. de la Soc. de Biol., 45, 1893, p. 95, et 529. Ibid., 60, 1906, pp. 803, 853, 897.
CARRIERE. *La patologia infantile*, 15-VIII-1905.
SICARD et DOPTER. C. R. Soc. Biol., 60, 1905, p. 317; Presse Méd., 1905.
GRANATA. Medica Ital., 6, 1908, 647-677; Anal. in B. I. P., 1908, p. 1093.
DOPTER et REPACI. Arch. Med. exp., sept. 1909, pag. 533.
NICOLLE CH. et CONSEIL. C. R. Acad. des Sciences, 48, 1913, p. 340; Mémoires Soc. de Biol., 85, 1913, p. 219.
GORDON. Reports to the local Gov. Boards om public Healt and Med. Subj. Londres, n. 96, 1914.
WOLLSTEIN MARTHA. Journ. of Exp. Med., 1916, 1-22, p. 352; 1918, 2-28, p. 377.
Y. KERMORGANT. *Contribuzione agli studi sull'etiologia degli orecchioni*. Annali dell'Istituto Pasteur, vol. 39, n. 7, 1925.
ZIEGLER. *Lehrbuch der speciellen Path. Anat.*

II.

Contributo alla conoscenza delle complicazioni nervose della varicella.

Dott. FELICE FASELLA, medico aiuto negli Ospedali di Roma.

A proposito di un caso di varicella che decorse in tutto banalmente, ma fu poi seguito da complicazioni nervose in primo tempo notevolmente impressionanti, ho scorso la letteratura, cominciando dai trattati più noti e poi le pubblicazioni più recenti e mi sono persuaso che data la relativa rarità delle comunicazioni sull'argomento era doveroso portare il proprio contributo sia pure modestissimo.

Alcuni trattati tralasciano di parlare delle complicanze nervose della varicella, tra questi Barthez e Rilliet, Barrier, West, Buochut, Ashby e Wright, Charcot, Bouchard-Brissaud, Goodhart, Baginsky, Dauchez, Henoch, Taylor e Wells, Strümpell, Filatow, Chambard, Feer, Zappert. Altri, come Bohn, affermano di non aver mai constatato complicazioni nervose della varicella.

Altri autori, come Comby, Heubner, Bendix, Hutinel, Butler, Guinon, Swoboda, Cozzolino accennano alla rara eventualità di simili complicazioni.

Kassowitz, Hunter, Tham, Cerf, Glanimann, descrivono nel periodo prodromico e preeruttivo dei fenomeni nervosi che rappresentano più che una complicanza specifica della varicella un particolar modo di reagire di alcuni individui molto spesso spasmofili ad un processo infettivo qualsiasi nel momento in cui questo invade il loro organismo. Questi fenomeni nervosi sono specialmente convulsioni, talora alternate con periodi di sopore e talora accompagnate da turbe del respiro, perdita di coscenza, emissione involontaria di feci ed urine. Questi disturbi sono generalmente effimeri e non lasciano alcuna traccia; essi non influiscono sull'ulteriore decorso della malattia.

A. Graeme Mitchell e E. Gordon Fletcher di Cincinnati in uno studio clinico statistico sulla varicella, sua età preferita, ricorrenza stagionale su 775 casi di varicella ammessi al Reparto delle malattie contagiose dell'Ospedale Generale di Cincinnati dal 1913 al 1926, a proposito delle complicazioni riferiscono quanto segue: Le seguenti complicazioni sopravvennero una volta: nefrite, faringite, laringite, bronchite, ulcera corneale, parotite, ileocolite e meningite streptococcica; il caso di laringite fu così grave da necessitare l'intubazione. Ci furono due casi di ciascuna delle seguenti malattie: eresipela, adenite, congiuntivite e cellulite. Tre casi furono complicati da tonsillite; quattro da broncopolmonite; quattordici da furuncolosi e sedici da otite media.

Però, sebbene rare, le complicazioni nervose della varicella esistono indubbiamente e sono forse meno rare di quanto comunemente si crede.

Riporto qui brevemente riassunti i casi che mi è riuscito raccogliere, raggruppando le lesioni a carico di uno stesso segmento del sistema nervoso

Mya (1893) descrisse un caso di pachimeningite interna emorragica:

Bambino di 13 mesi, rachitico, anemico, denutrito, con un meningoencefalocele della fontanella anteriore. Nove giorni dopo l'inizio della eruzione varicellosa presentò brusco rialzo termico, accessi convulsivi clonici ai muscoli innervati dal facciale, alla metà destra della lingua e agli arti di destra. Fu diagnosticata meningite tubercolare. La paracentesi dei ventricoli laterali dette esito a liquido leggermente tinto di emoglobina. Il bambino morì il giorno stesso e all'autopsia non si trovò la tubercolosi, ma essudati sanguinolenti nella fossa cerebrale posteriore e cerebellare di sinistra che fecero ammettere la diagnosi di pachimeningite interna emorragica.

Koplick (1913) riporta due casi di bambini che dal decimo al quattordicesimo giorno dopo una varicella presentarono una sintomatologia in tutto simile a quella di una meningite tubercolare, solo che, dopo un certo tempo, la sindrome si attenuò e si ebbe una completa guarigione senza alcun residuato. L'A. pensa ad un semplice fatto di meningismo.

De Toni (1924) riferisce il caso seguente:

Bambina di tre anni e mezzo con anamnesi famigliare e personale negativa. La bambina ebbe una intensa eruzione di varicella, con febbre; cessato l'esantema comparve una febbre a tipo intermittente, con acme serale, talora anche di 40° e cefalea. Dopo venti giorni circa dall'inizio della eruzione evidenti segni meningei: strabismo, anisocoria, rigidità della nuca, Brudzinski, patellari un poco torpidi, Babinski a sinistra, iperestesia cutanea.

Puntura lombare dà esito a liquor a zampillo, 25 cmc. Liquor xantocromico. Cellule 78 per mmc. (58 % linfociti, 14 % polinucleati, 30 % cellule ependimali). Albumina 0,58 % (Brandberg). Glicorachia 0,40 %. Boveri, Pandy, Nonne-Appelt, Weichbrodt positive. R. W. sul liquor negativa.

Il liquor non coagula spontaneamente, nè con siero fresco. Culture sterili. Il liquor lasciato a sè forma un caratteristico ragnatelo. Assenza del bacillo di Koch. Il liquor viene inoculato nella cavia che, sacrificata dopo 40 giorni, non presenta segni di tubercolizzazione.

Cutireazione alla Pirquet negativa. Negativo l'esame morfologico del sangue. Negativo l'esame delle urine. Negativo l'esame dell'orecchio.

Nei giorni seguenti la bambina assume la posizione a cane di fucile ed ha paresi dell'arto inferiore sinistro; febbre tra 38 e 39. Dopo alcuni giorni la bambina comincia a migliorare e dopo circa sei settimane ha i riflessi quasi normali, andatura incerta, e una oftalmoplegia interna ed esterna a sinistra. Dopo altri tre mesi tutti i fatti a carico del sistema nervoso sono scomparsi tranne l'oftalmoplegia.

L'A pone la diagnosi di meningite sierosa da varicella.

De Toni riporta anche un caso di Lenoble e Thiellement di meningite streptococcica post-varicellosa in una bambina di cinque anni. Meningite a inizio brusco ed esito fatale dopo 36 ore.

Glanzmann (1927) nella sua rivista sintetica sulle complicazioni nervose della varicella, del vaiolo e della vaccinazione cita un caso di meningoencefalite post-varicellosa in un bambino di cinque anni, che nelle prime settimane di vita aveva sofferto di manifestazioni di eccitamento cerebrale e da sei mesi di febbri elevate e deliqui per tre settimane. Da allora debolezza, magrezza, anemia.

Si ammalò improvvisamente il 10-6-26 con dolori alla nuca e al capo, febbre (39,5) e si riscontrò faringite, rigidità della nuca, Kernig. Il giorno seguente eruzione scarsa ma tipica di varicella, specialmente al tronco. Nei giorni seguenti la temperatura tornò normale e si formarono le tipiche croste successive all'eruzione. Al decimo giorno dall'inizio della varicella si ebbe improvvisa febbre a 39,9. Vomito ripetuto, cefalea intensa. Si riscontrò intensa rigidità della nuca; segni di Brudzynski e Kernig fortemente positivi; aumento dei riflessi patellari e cutanei, Babinski negativi; reazione pupillare lenta; leggera sonnolenza; reazioni di Moro e di Pirquet negative.

Nei giorni seguenti lo stato del bambino divenne gravissimo. Ventre a barca, posizione a cane di fucile. Esame otoscopico negativo. Puntura lombare: liquor limpido a pressione aumentata, lieve iperalbuminosi, Nonne-Appelt e Pandy leggermente positive, zucchero abbondante, lieve linfocitosi, assenza di reticolo.

Il giorno seguente scomparvero la cefalea, la rigidità della nuca, il Kernig e si ebbe invece un Romberg molto evidente, andatura fortemente atassica e atassia delle gambe anche quando il paziente è a letto; patellari indeboliti, Babinski negativo bilateralmente, Oppenheim nettamente positivo. In quattordicesima giornata si ebbe l'ultima elevazione febbrile ma continuò l'atassia. Patellari e achillei vivaci, Oppenheim assente, non adiadoco-cinesi, non nistagmo.

Persistè cefalea per qualche giorno ancora e l'andatura divenne atassica solo ad occhi chiusi.

In trentesima giornata il bambino non ha più avuto febbre, stato normale, nulla di particolare a carico dei riflessi.

Bonaba (1928) riporta il caso seguente:

Ragazzo di nove anni che venne portato alla sua osservazione in stato di incoscenza, un poco agitato, sguardo fisso, occhi spalancati, arti rigidi, non rigidità della nuca, segni di Brudzynski, turbe vasomotorie, temperatura 37,8.

Genitori sani; un fratello morto per encefalite letargica, uno di asfissìa alla nascita, uno di convulsioni, uno di tetano.

Il paziente era in dodicesima giornata dall'inizio di una eruzione di varicella, da sei giorni aveva cefalèa, febbre, vomito, abbattimento, mutismo, costipazione, aspetto di individuo affetto da meningite tbc. all'ultimo stadio. Tali fenomeni erano comparsi quando l'eruzione era già terminata.

La puntura lombare dà esito a liquor limpido, con 5 elementi per mmc., albumina un poco aumentata. La reazione di Pirquet fu negativa

Questa sindrome si mantenne per quattro giorni.

La respirazione fu lenta (10 per minuto) e irregolare. Furono fatte tre punture lombari e si ebbe un notevole miglioramento. Dopo la terza puntura scomparvero tutti i segni di malattia; dopo quindici giorni si ebbe una parotite che decorse senza complicazioni. Dopo ventisette giorni dall'ingresso in ospedale e trentanove dall'inizio della malattia il ragazzo uscì dall'ospedale perfettamente guarito.

Fu fatta la diagnosi di meningo encefalite post-varicellosa.

Gordon (1924) descrive un caso di nefrite emorragica acuta ed encefalite emorragica acuta in un bambino di sei anni in cui, in seguito ad un lieve attacco di varicella, si ebbe ematuria, ritenzione azotata, coma, emiplegia a

destra, paralisi del facciale destro, perdita della parola e dell'udito. Guarì completamente da tali manifestazioni, ma ebbe in seguito turbe mentali.

Caccia (1904) riferisce un caso di encefalite insorta nella convalescenza della varicella.

Bambino di tre anni e mezzo con anamnesi famigliare e personale negativa; dopo cinque giorni dall'eruzione di una forma varicellosa benigna presentò, quando le vescicole erano quasi disseccate, vomiti ripetuti ed impossibilità di stare in piedi; non cefalea, nè febbre. D'allora ebbe andatura incerta, vacillante, a tipo paretico, tremore che si accentuava coi movimenti volontari; arto inferiore destro debole, non atrofie nè disturbi di senso; riflessi patellari esagerati, clono del piede esagerato a destra, Babinski a destra, parola scandita. Esame del liquor negativo.

Tali fenomeni rimasero stazionari per qualche giorno, dopo quindici giorni scomparvero il clono e il tremore, la paresi si attenuò, la parola divenne normale. Dopo quattro settimane guarigione.

Kramer (1920) pubblica un caso della Clinica di Wieland.

Bambino di quattro anni che, dopo dieci giorni da una leggera varicella, ebbe cefalea, vomito, sonnolenza, dilatazione della pupilla sinistra unita a reazione lenta. Talora tremore delle mani e dei piedi simile al tremore cerebrale acuto. A questi segni si accompagnano quelli di una atassia cerebellare con ipotonia cerebellare, quantunque siano aumentati i riflessi tendinei, che sono da considerarsi, come anche il clono del piede, come una lesione delle vie piramidali.

Kramer cita come effetto di vicinanza l'evidente nistagmo orizzontale a destra.

Galli (1925) passa in rassegna i principali casi di complicazioni nervose post-varicellose e descrive due casi di atassia cerebellare acuta.

Primo caso. — Bambino di anni cinque con anamnesi famigliare e personale negative. Ebbe una varicella con mediocre eruzione e febbre lieve; in quarta giornata di malattia è nuovamente cresciuta la febbre e trascorre una notte agitata. Al mattino è apirettico ma non può reggersi sulle gambe e anche sorretto dondola come un ubbriaco; ha vomito. Nel pomeriggio lieve febbre, lieve cefalea, non dolori. Esame del sistema nervoso non rivela nulla di anormale se il bambino è in stato di riposo e decubito supino; se lo si fa sedere si ha ondeggiamento del tronco, conati di vomito, vertigini. Se si fa alzare il bambino questi allarga le gambe, ondeggia e cadrebbe in avanti se non fosse sostenuto; andatura a gambe divaricate, barcollante, il bambino cadrebbe in avanti. Durante i tentativi di deambulazione tutto il corpo è scosso da lieve tremore e si ha lieve spasmo dei muscoli degli arti inferiori, lieve nistagmo, aspetto di sofferenza e paura, continui conati di vomito. Il bambino rifiuta l'alimento per paura del vomito. Tale stato permane stazionario per circa due giorni e si ha febbre lieve; si aggiunse una certa lentezza di linguaggio e in posizione supina i movimenti degli arti, tutti possibili, non sono sempre misurati e coordinati (ipermetria e asinergia).

Puntura lombare: liquor esce a bassa pressione, non si ha formazione di reticolo, assenza di elementi cellulari. Il terzo giorno essendo l'infermo rimasto immobile e orizzontale non ha avuto nè vomito nè vertigini, si è nutrito, è gaio; sollevato ebbe ancora vertigini e vomito che più non si ripeterono. In decima giornata il bambino comincia a camminare sia pure lentamente e stentatamente, per astenia. In quindicesima giornata è perfettamente guarito.

Secondo caso. — Si tratta della sorellina del bambino suddescritto. Anni due; anamnesi personale e famigliare negativa. Sette giorni dopo l'inizio dell'eruzione varicellosa sopravvenuta contemporaneamente a quella del fratello presenta gli stessi suoi sintomi ma assai meno accentuati, tanto che essa non ha mai vomitato. Però le è impossibile la stazione eretta e la deambulazione per la grave atassia. Dopo cinque giorni può da sola muovere i primi passi sia pure lenti e stentati per astenia; dopo quindici giorni dall'inizio si può dichiarare guarita.

Nei due casi la malattia è durata in toto circa due settimane e non ha lasciato alcuna traccia.

L'A. dopo aver discusso la diagnosi di intossicazione alcoolica acuta, quella di un processo meningitico o di astasia abasia, dopo aver esclusa la natura nevrosica e la tossica ammette quella infettiva da varicella e per l'astasia, l'incesso cerebellare, la parola scandita, l'ipermetria, la sinergia, il tremore, lo spasmo delle masse muscolari, l'ipertonia pone la diagnosi di atassia cerebellare acuta.

Porta (1927) descrive un caso, che egli stesso dice simile a quelli precedenti. Bambino di tre anni che aveva sempre goduto di ottima salute, con gentilizio sano, in cui quattro giorni dopo la comparsa dell'eruzione, si ebbe vomito, tremore degli arti, vertigini, se messo in posizione eretta; impossibilità della deambulazione, nistagmo intermittente. Guarigione completa dopo diciannove giorni. L'A. fa diagnosi di atassia cerebellare acuta varicellosa.

Borra (1928) dopo aver passato in rapida rassegna le rare complicanze della varicella a carico dei varii segmenti del sistema nervoso, si chiede se queste sono dovute al virus varicelloso o alle sue tossine, che acquistano in particolari condizioni un carattere di neurotropismo.

Descrive un caso di atassia acuta comparso all'improvviso durante una mite varicella in un bambino di quattro anni. Si ebbero conati di vomito, vertigine, impossibilità della stazione eretta, deambulazione atassica, con oscillazioni laterali ed in avanti, incesso titubante a gambe divaricate, tendenza a cadere in avanti; Romberg. Riflessi faringei, rotulei e achillei deboli, tremore degli arti, movimenti vermicolari della lingua, dismetria non accentuata dall'assenza del controllo visivo, ipotonia dei muscoli delle gambe, loquela inceppata. Nulla di anormale nel liquor e nelle urine. R. W. negativa su siero di sangue e su liquor. Intradermo-reazione con tubercolina 1 ‰ positiva. Esame del fondo dell'occhio negativo. Negativa la radiografia del cranio. Tale sindrome si attenuò gradatamente entro 50 giorni dall'inizio.

Anche questo A. identifica questo caso con quelli di Galli.

Glanzmann (1927) riporta una osservazione di un complesso sintomatico meningo-cerebellare.

Bambino di tre anni; ammalò di varicella con febbre a 38; esantema localizzato specialmente al tronco, relativamente scarso, che decorse regolarmente. Otto giorni dopo l'inizio dell'eruzione si ebbe vomito ripetuto e otalgia. In quattordicesima giornata il bambino presentava tipica andatura ad arti divaricati da atassia cerebellare. Romberg positivo. Adiadococinesi assente. Loquela normale. Nistagmo orizzontale, se volgeva lo sguardo a sinistra. Patellari un poco aumentati. Babinski positivo a sinistra, negativo a destra. L'esame otoscopico rivelò un arrossamento del quadrante superiore del timpano bilateralmente.

Segno di d'Espine positivo e ronchi su entrambe le zone ilari.

Dopo otto giorni si stabilì un segno di Moro fortemente positivo. Andatura meno vacillante a gambe meno aperte.

Si manifestò nella madre una pleurite tubercolare.

Dopo ventitrè giorni Babinski sempre positivo, anche l'Oppenheim è positivo a sinistra. Non cefalea. I timpani sempre un po' rossi.

Dopo due mesi dall'inizio non c'è più febbre, nessun disturbo speciale. Babinski negativo. Patellari normali. Romberg meno evidente. Andatura ad occhi chiusi non più così fortemente vacillante. Solo un accenno di nistagmo a sinistra. Il timpano a sinistra è sempre arrossato nel quadrante superiore posteriore.

Dopo tre mesi dall'inizio dell'eruzione tutte le manifestazioni sono scomparse. Riflessi completamente normali.

L'A. paragona questo caso a quelli di Galli e di Caccia. Si tratta di una atassia cerebellare ben pronunciata unita a nistagmo e a forte vertigine; con

lesioni delle vie piramidali messe in evidenza dal Babinski positivo a sinistra. Questo caso differisce dai precedenti per due complicazioni: tubercolosi delle ghiandole bronchiali e otite media varicellosa.

Forster ha, nel 1913, indicato per primo il presentarsi di una meningite cerebellare in bambini tubercolosi ammalati di bronchite febbrile o di broncopolmonite, e, come anche Finkelstein, accenna a speciali sintomi nervosi che complicano alcune malattie nei bambini tubercolosi, tanto da far pensare ad una meningite, mentre si ha la guarigione, e in altri casi si ritrovano all'autopsia solamente tubercoli solitari generalmente sotto la parete di un ventricolo laterale che avevano provocato la meningite consensuale.

Si deve quindi ammettere, secondo Glanzmann, che la infezione tubercolare abbia prodotto una predisposizione alla encefalite varicellosa. Questo caso è anche complicato dalla otite media; vi è il dubbio se le manifestazioni cerebellari possano essere spiegate dall'otite. L'A. nega questo in base ai casi di atassia cerebellare in cui manca questa complicazione.

Bouvy (1898) ha descritto un caso di sclerosi a placche secondaria a varicella. Un bambino di tre anni poco dopo l'eruzione presentò debolezza nella deambulazione che si fece sempre più difficile e poi impossibile, finchè si presentò il quadro classico della sclerosi a placche.

Menko (1899) dice di una bambina di quattro anni in cui si ebbero, dodici giorni dopo la fine della varicella, movimenti coreiformi molto accentuati agli arti superiori e alla testa e contrazioni ritmiche della testa. Non nistagmo. Parola lenta ma non scandita. Non aumento dei riflessi. Vacillamento a occhi chiusi. Questi fenomeni guarirono con una certa rapidità. L'A. pensa che tali manifestazioni siano dovute allo stimolo delle tossine della varicella sulle vie motrici del sistema nervoso centrale.

Netter (1900) descrive un caso di corea secondario a varicella in un bambino di quattro anni con eredità nervosa. Dopo dodici giorni dall'inizio della varicella si manifestarono i movimenti coreici che durarono pochi giorni.

L'A. cita un lavoro di Makenzie in cui sono riportati 11 casi di corea da varicella. Tanto il caso di Netter come anche gli altri 11 di Makenzie secondo Glanzmann non sono esenti da critica perchè in alcuni la varicella era unita con rosalia e in altri con scarlattina; ed anche il caso di Menko si può considerare un tremore cerebrale.

Forest nel 1910 osservò e comunicò un caso di tremore cerebrale acuto:

Bambino di dieci mesi. Quattordici giorni dopo la varicella, ebbe tremore generale del corpo, che persisteva anche durante il sonno e che faceva pensare alla paralisi agitante. Vomito solo all'inizio, poi digestione normale. Leggeri spasmi delle estremità e dei muscoli della nuca; riflessi vivaci. Il tremore cedette gradatamente durante il sonno e, dopo otto giorni, si ebbero intervalli liberi anche durante il sonno, e finalmente il tremore si ebbe solo dopo eccitamento o movimenti attivi. Dopo cinque settimane il bambino era completamente sano. Si ebbe una rinofaringite intercorrente con 38,3 dal sedicesimo al diciannovesimo giorno.

Rocaz e Lartigout (1921) videro un bambino che nel corso di una leggerissima varicella aveva al braccio sinistro movimenti coreiformi e atetosici. Riflessi forse un poco più vivi a sinistra. Babinski negativo. *Liquor* normale. (Questo caso viene riportato da Glanzmann tra i casi di tremore cerebrale acuto, ma si potrebbe rassomigliare ai casi di Menko e Netter).

Miller e Davidson (1914) descrivono il caso seguente:

Un bambino di due anni e mezzo che al quinto giorno di una varicella leggera improvvisamente presentò: incapacità di reggersi in piedi, disturbi della parola, tremore della lingua, del capo, delle gambe, movimento lento e ritmico, che impediva al paziente di star ritto senza essere sorretto, rigidità degli arti. Nulla di anormale a carico dei nervi cranici e dei riflessi; stato di notevole eccitabilità.

La comparsa dei sintomi non fu accompagnata nè da recrudescenza dell'esantema, nè da elevazioni termiche. I tremori si andarono attenuando e in un mese si ebbe guarigione completa. (Glanzmann cita questo caso come un caso di tremore cerebrale acuto).

Glanzmann cita un altro suo caso come tremore cerebrale acuto:

Lattante di nove mesi e mezzo, affetto da vomiti abituali. Ammalò il 10-IV-1926 di una varicella con esantema piuttosto leggero e caduta della febbre in quinta giornata. Tra l'ottavo e il nono giorno si ebbe repentino aumento della temperatura e tosse. Si riscontrò una rinofaringite e lievi rumori bronchiali. Nella diciassettesima giornata si notò un tremore regolare della testa, delle mani e dei piedi, contrazioni ritmiche della lingua. Questo tremore insorgeva sotto forma di attacchi, ogni volta che si sollevava il bambino; il tremore insorgeva alla testa, si propagava lungo la colonna vertebrale e poi alle estremità. Non evidente rigidità della nuca, Kernig assente. Fontanella normale. Patellari vivaci. Non Babinski. Non si potè dimostrare nistagmo nè paralisi. Talora un lieve ipertono della muscolatura della nuca e delle spalle, tanto che si trovava il bambino in chiara posizione di opistotono. Guarigione completa in circa quattro settimane.

Sachs (1903) nel suo trattato, al capitolo sulle paralisi cerebrali infantili, cita il caso:

Un bambino di 15 mesi con sviluppo psichico normale che si ammalò di varicella insorta con febbre alta ed accesso convulsivo. Il bambino perdè la parola e cadde in un idiotismo completo persistito sino all'età di nove anni pur avendo il bambino un regolare sviluppo fisico.

L'A. si domanda se non fosse insorto un processo cerebrale acuto.

L. Babonneix Adeline e Colombe (1928) riportano un caso di encefalite consecutivo alla varicella, seguito da guarigione, in una bambina di 22 mesi. Gli AA. discutono l'ipotesi di una encefalite letargica latente risvegliata dalla varicella.

Osler (1912) riferisce un caso, in cui, dopo la varicella si ebbe una emiplegia, conseguenza molto probabile di un processo encefalitico.

Winnicott e Gibbs (1926) riportano il caso seguente:

Bambina di 2 anni e mezzo. Anamnesi personale e famigliare negativa, intelligenza normale. Soffrì di un attacco di varicella di media gravità; dopo undici giorni si svegliò all'improvviso durante la notte gridando come se fosse stata battuta. Al mattino si notò che non poteva tener in mano gli oggetti, nè stare a sedere o giacere tranquilla; l'arto superiore sinistro era quasi completamente paralizzato, l'arto inferiore sinistro era tenuto in estensione rigida con flessione plantare del piede. Temperatura 37,5. Irrequietezza. Impossibilità di parlare in modo chiaro. Benchè piccola la bambina comprende perfettamente i comandi e cerca di eseguirli; può muovere, sebbene con difficoltà il braccio destro, ma non può compiere alcun movimento volontario con quello di sinistra. Riflessi addominali assenti; riflessi patellari ed achillei aumentati; riflesso plantare a destra in flessione, a sinistra in estensione. All'ingresso in ospedale fu sospettata una polioencefalite, perchè presentava i seguenti fenomeni:

La bambina giaceva sul dorso con anche e ginocchia flesse; coscie addotte e ruotate all'esterno; stato di sonnolenza senza irrequietezza.

Faccia spesso coperta da profusa sudorazione.

Nulla a carico degli organi interni.

Nulla a carico dei nervi cranici; la bambina conservava la sua naturale espressione monotona. Si sviluppò rapidamente ottusità mentale, difficoltà dell'articolazione e stra-

bismo transitorio. In quattordicesima giornata la bambina è sonnolente, ma si nutre bene. La temperatura oscilla tra 38,7 e 40. Polso tra 104 e 120, respiro tra 24 e 28.

Puntura lombare: liquor esce a pressione aumentata; globulina assente, zucchero normale, non aumento degli elementi figurati, cloruri 0,77.

La frequenza del polso e della temperatura aumentò nei tre giorni successivi. Minore il dolore ai movimenti passivi del braccio sinistro, la rigidità di questo arto spariva nel sonno come fosse una contrattura volontaria provocata dal dolore ai movimenti; sembra invece essere reale lo spasmo dell'arto inferiore di sinistra.

Nulla di anormale a carico del sangue.

In ventesima giornata si ha miglioramento dell'intelligenza, stato spastico di entrambe le gambe, Babinski bilaterale; liquor a pressione normale laccato di sangue. Fondo dell'occhio normale. Stipsi accentuata, incontinenza occasionale delle urine. In seguito l'appetito aumenta e cessa la difficoltà della deglutizione. Cessa la sudorazione del volto.

Il liquor è sempre a pressione aumentata, opalescente nella prima parte, nell'ultima chiaro. R. W. negativa nel sangue e nel liquor. Negativa la ricerca del bac. di Koch nel liquor. Proteine 0,3. Globuline assenti. Cloruri 72 %. Linfociti 5 per mmc. Zucchero normale.

In 35ª giornata la bambina sta mentalmente bene e parla, alzata, sul principio potè camminare con difficoltà, ma col massaggio ben presto camminò bene. Durante la convalescenza si ebbero ascessi profondi e si dovette inciderne uno.

Durante questo periodo la bambina si comportò normalmente tranne un aumento della eccitabilità.

Dopo due mesi e mezzo fu inviata completamente guarita al convalescenziario e d'allora stette bene.

Waldmann (1925) cita uno dei pochi casi della letteratura seguiti da morte. (Uno è di Devé Levy Solol, G. Netter e Longchamp di varicella seguita da coma e morte in una gravida, l'altro di Gordon e Rolleston, caso mortale di varicella bollosa e cangrenosa).

Donna di 32 anni con nulla di notevole nella anamnesi personale e famigliare. Ebbe un attacco di varicella a decorso mite; dopo dieci giorni ebbe ritenzione di urine per cui dovette essere cateterizzata. Stette bene per quattro giorni. Alla fine del quarto giorno, all'improvviso cadde a terra, temperatura 40, stato di irrequietezza, labbra aride, lingua impastata, gola congesta, pupille contratte ma reagenti alla luce ed alla accomodazione. Azione cardiaca frequente. Nulla a carico degli organi toracici e addominali. Dolore acuto e crescente al petto, alla nuca, alle mani, alle avambraccia. Anestesia ed iperestesia di quasi tutto il tronco. Riflessi patellari, achillei, addominali assenti. Babinski assente. Continuò la ritenzione di urine e sopravvenne vomito con singhiozzo molesto e persistente. Si formò rapidamente un decubito al sacro e due grandi vesciche alla faccia esterna dei piedi. Si ebbero profuse perdite vaginali il cui esame fu negativo per il pus ed il gonococco; incontinenza di feci; nella urine albumina e numerose cellule di pus.

Fu fatta la diagnosi di mielite ascendente acuta consecutiva a varicella. Dopo cinque giorni si praticò la pùntura lombare che diede esito a liquor leggermente torbido che presentava aumento di leucociti (70 % di polinucleati); riduzione del Fehling quasi normale albumina ++; le culture furono negative. R. W. negativa nel sangue.

Si ebbe poi una paralisi delle dita della mano destra, lieve paralisi del facciale destro, normali i riflessi mandibolari, pettorali e tutti i riflessi tendinei degli arti superiori. Le pupille rimasero contratte, il fondo pallido, la papilla pallida a margini indistinti, ma non edema papillare. Insorse dolore alle spalle e alla nuca, specialmente quando la paziente si moveva da una parte all'altra. Si ebbe poi una ptosi della palpebra sinistra (sindrome di Horner) che persistette pochi giorni. Il polso si fece frequente, da 96 a 120 con aritmia e frequenti estrasistoli auricolari. La temperatura oscillò fra 38,8 e 39,5. L'iperestesia si estese alle braccia e i riflessi dell'arto superiore aumentarono al lato destro.

Dopo 17 giorni si fece una radiografia delle vertebre cervicali e dorsali e si notarono alterazioni delle prime vertebre dorsali che apparivano ristrette, e si pensò ad

una erosione della lamina della seconda e terza dorsale; probabilmente in tale sede esisteva compressione del midollo spinale, infatti, in corrispondenza di essa, si aveva una spiccata sensibilità e dolori ai movimenti. Si ebbero poi alterazioni della psiche. La paziente accusava sempre dolore alle braccia e al dorso. Poi insorse grave diarrea che durò due settimane indebolendo la paziente e peggiorando le condizioni del decubito sacrale. Peggioramento generale, forte dolore alla nuca, singhiozzo e vomito frequenti, midriasi, paralisi del facciale destro; la paziente cadde in coma e morì. Disgraziatamente non fu permessa l'autopsia.

L'A. pensa trattarsi di una mielomalacia di origine batterica con estesa organizzazione del midollo sino al 3° segmento dorsale.

Krabbe (1925) riporta un caso di encefalomielite post-varicellosa:

Fanciullo di otto anni che aveva sempre goduto buona salute e non aveva mai subito traumi al dorso. Ebbe una modica eruzione di varicella e dopo dieci giorni i dolori cominciarono ad irradiarsi al piede e poi anche all'addome e alle braccia. Febbre modica, lieve rigidità della nuca, intenso pallore. Nei giorni seguenti l'andatura divenne atassica, si ebbe insonnia, vomito ripetuto, aumentò la rigidità della nuca, i patellari divennero molto deboli.

Dopo sei giorni dall'inizio dei fenomeni nervosi il P. entra in ospedale. Nulla a carico dei nervi cranici tranne leggera anisocoria; rigidità della nuca; nulla a carico dei nervi delle estremità superiori; paralisi completa delle estremità inferiori; riflessi rotulei e achillei assenti. Babinski presente bilateralmente. Distenzione vescicale; riflessi addominali assenti; iperestesia e analgesia al disopra del livello dei capezzoli e degli arti inferiori.

Liquor: 37 cellule per cmc. Albumina 40. Glubulina 2,3.

La ritenzione di urina continuò per qualche giorno e poi si ebbe per dieci giorni incontinenza, in seguito la minzione divenne normale; contemporaneamente le condizioni generali andarono migliorando tanto che dopo due mesi dall'inizio dell'eruzione il paziente potè essere dimesso dall'ospedale completamente guarito.

Wilson e Ford (1927) riportano due casi di encefalomielite varicellosa, che terminarono in guarigione dopo una lunga convalescenza.

Uno dei soggetti presentava vertigini con vomiti e turbe dell'andatura, movimenti coreiformi, nistagmo; l'altro una paresi spastica degli arti inferiori.

Marfan (1893):

Bambino di nove mesi in cattive condizioni generali per allattamento artificiale e tubercolosi, dopo alcuni giorni dall'eruzione della varicella ebbe una paralisi completa del braccio sinistro che insorse bruscamente con febbre e raggiunse rapidamente il suo acme. Fu diagnosticata polio-mielite anteriore acuta.

Wharton Smith (1915):

Bambino di sette anni. Dopo due settimane dall'eruzione di varicella, presentò paresi motoria e ipoestesia degli arti inferiori e dell'arto superiore sinistro. Nei giorni successivi incontinenza di urine e feci. Questi fenomeni si attenuarono lentamente e dopo due mesi il bambino era completamente guarito. Fu diagnosticata mielite acuta da varicella.

Gay (1894):

Bambino di due anni e mezzo, senza precedenti ereditari e personali degni di nota. Dopo quindici giorni dalla comparsa dell'eruzione varicellosa senza alcun fenomeno convulsivo, manifestò una paraplegia, accompagnata, sembra, da completa anestesia. Gli arti inferiori rimasero completamente paralitici per circa tre settimane, poi cominciò a ristabilirsi lentamente la funzione.

Quando il bambino cadde sotto l'osservazione dell'A. il bambino presentava: andatura spastica, sensibilità abolita nei segmenti distali degli arti inferiori, diminuita alle coscie, conservata all'addome. Riflessi plantari e patellari assenti, cremasterici deboli,

pronti gli addominali. Nulla agli arti superiori e agli occhi, non perdita involontaria di feci e urine.

Il bambino guarì completamente in circa tre mesi. Fu scartata la diagnosi di paralisi infantile e le forme da compressione (carie vertebrale) e fu posta la diagnosi di paralisi periferica.

Rossi (1903) pubblica un caso di varicella e concomitante monoplegia brachiale destra.

Bambino robusto di undici mesi senza prcedenti ereditari e anamnestici. Al momento dell'osservazione la madre raccontava che il bambino da 20 giorni era inquieto e poppava di mala voglia. Fu riscontrata febbre che il giorno seguente raggiunse un grado piuttosto elevato e il terzo giorno si ebbero i primi segni di una paresi al braccio destro, e il quarto giorno esplosione di una tipica eruzione di varicella.

Si escluse l'origine traumatica e poliomielitica per l'assenza dei caratteristici postumi poliomielitici. Si ammise l'origine tossica da virus varicelloso. La guarigione fu abbastanza rapida e completa.

Marfan (1898) riporta un caso di oftalmoplegia esterna di origine nucleare post-varicellosa.

Bambino di ventidue mesi, che, poco dopo la varicella presenta improvvisamente: ptosi bilaterale, strabismo divergente, impossibilità ai movimenti dei bulbi oculari in tutte le posizioni tranne che in quella di adduzione. Reazione pupillare normale, fondo dell'occhio normale, negativo l'esame degli altri nervi. L'A. ammise che l'oftalmoplegia fosse da imputare ad un processo polioencefalitico interessante alcuni nuclei, processo originato dall'infezione varicellosa, come può avvenire per altre malattie infettive.

Chavergnac (1908) riporta questo caso:

Bambino di undici anni con anamnesi negativa; si ammalò di varicella che decorse regolarmente. In piena convalescenza progressivo indebolimento visivo sino a impossibilitare la lettura e la visione delle dita a un metro di distanza. L'esame dell'occhio rivelò una nevrite ottica. In qualche mese si ebbe guarigione completa.

Data l'inutilità di preparati idrargici e il decorso si pensò ad una neurite ottica da tossine varicellose.

L'A. cita un altro caso ripetuto da Hutchinson figlio. Un'altra osservazione simile a questa è di Groenouw.

Camus e Sarazy (1907) pubblicano un caso di nevromiosite post-varicellosa:

La bambina fu esaminata dagli AA. la prima volta a undici anni e mezzo. A sei anni aveva avuto la varicella e in terza giornata erano comparsi atroci dolori agli arti inferiori che obbligavano la malata alla posizione a cane di fucile. I dolori si attenuarono lentamente, ma seguì un'atrofia muscolare progressiva. Tali fatti in seguito si ripeterono negli arti superiori. All'esame eseguito dagli AA. dopo cinque anni si pose la diagnosi di polinevrite (sintomi motori generalizzati, disturbi subbiettivi e obbiettivi della sensibilità, dolore alla pressione dei nervi superficiali e profondi, alterazione dei riflessi); ma, data la presenza di alterazioni a carico di alcuni gruppi muscolari si ammise una miosite subacuta interstiziale. L'origine comune di queste alterazioni neuromuscolari fu dagli AA. attribuita alla varicella. Miglioramento lento ma progressivo.

Allaire (1905) riferisce:

Un bambino di sei anni che presentò una sindrome riferibile a polinevrite simile alle polinevriti post-difteriche (voce nasale, rigurgito, ecc.). Un mese dopo una varicella complicata da otite.

Caso personale. — L. M., anni sei; nulla nel gentilizio; madre non aborti, un fratello sano. Allattato al seno regolarmente, soffrì all'età di due anni di gravissima enterocolite da cui residuò una notevole facilità alle dispepsie gastro-intestinali. Soffrì di vegetazioni adenoidi e di ipertrofia tonsillare e fu operato nel novembre 1927 di asportazione di adenoidi e tonsillectomia parziale. Nel dicembre 1927 e nel marzo 1928 influenza.

Il 13 gennaio 1929 il bambino è colpito da intensa febbre, dolore alla gola, non tosse, alvo regolare. All'esame obbiettivo nulla di notevole tranne un notevole arrossamento di tutto il faringe e piccole chiazze bianco-giallastre sulle tonsille. Viene prelevato tampone che esaminato direttamente e dopo semina su terreno di Loeffler rivela l'esclusiva presenza di stafilococchi e streptococchi che si colorano in giallo col Neisser. Dopo tre giorni scomparvero completamente i fenomeni infiammatori del faringe e la febbre.

Il 13 febbraio 1929 il bambino ha nuovamente febbre alta, la cute del tronco, del collo, degli arti è ricoperta da una scarsa, ma indubbia eruzione di varicella.

La febbre diminuì dal giorno 13 al giorno 16 e non comparvero nuovi elementi varicellosi. Il 17 il bambino aveva nuovamente febbre alta.

Esame obbiettivo: Individuo longilineo con cute bruna, alquanto pallida, mucose visibili rosee, sulla cute permangono ancora, sul dorso e sugli arti scarse croste, residuo dell'eruzione.

Pannicolo adiposo scarso, masse muscolari toniche poco sviluppate, lingua detersa umida, faringe modicamente arrossato, palato ogivo.

In corrispondenza dell'angolo della mandibola bilateralmente si palpano due linfoghiandole modicamente dolenti del volume di un grosso fagiuolo e un'altra con gli stessi caratteri sulla catena sterno-cleidomastoidea. Modica tumefazione delle ghiandole sottoascellari.

Polso ritmico e regolare, media pressione e frequenza; nulla a carico dell'apparato respiratorio e circolatorio e degli organi addominali.

Esame del sistema nervoso, negativo.

Durante le giornate del 17 e del 18 la febbre si mantenne alta e raggiunse alla sera il 39,7. Nella notte tra il 19 e il 20 il bambino fu colpito da intensi dolori agli arti inferiori che si andarono aggravando durante la mattinata e il pomeriggio del 20. Si è notato un leggero stato di agitazione. Nulla a carico dei nervi cranici e della motività attiva e passiva degli arti superiori. Il bambino cerca di muovere meno che può gli arti inferiori per evitare il dolore che è più intenso alle regioni poplitee, al ginocchio e alla faccia anteriore interna delle coscie. Si nota però che il bambino non accusa il dolore sempre nello stesso punto, ma a zone e piuttosto vagamente. Se il bambino giace sul letto, si riesce a fargli compiere attivamente tutti i movimenti fino alla completa flessione della gamba sul bacino e della gamba sulla coscia; i riflessi patellari e achillei sono piuttosto vivaci. Il riflesso plantare è normale, presenti il cremasterico e gli addominali; sensibilità normale. Non dolenti le interlinee articolari, nè la palpazione profonda sulle ossa, nè la pressione sui tronchi del crurale, dello sciatico e suoi rami; dolente il pizzicamento del poplite e del quadricipide crurale. Non rigidità della nuca, non Kernig. Il bambino messo in posizione verticale riesce a starvi solo qualche secondo, poi per il dolore provato alle zone suaccennate deve mettersi nuovamente a giacere.

Nessun disturbo degli sfinteri. Il bambino prese una leggera dose di valerianato di chinino e di aspirina e passò una notte discreta.

Però la mattina del giorno 21 i dolori e la febbre persistevano.

In detto giorno io mi ammalai di influenza e il bambino venne visitato dal prof. Benedetti il quale gentilmente mi tenne sempre informato dell'andamento della malattia e sentitamente lo ringrazio della sua cortesia.

Il 21 nel pomeriggio temperatura 38°, polso normale, nulla agli organi interni; dolenzia agli arti inferiori, nei punti già notati, riflessi patellari e achillei molto deboli, Babinski assente, notevole paresi degli arti inferiori con l'assoluta impossibilità della stazione eretta, notevole diminuzione del tono muscolare.

Il giorno 22 febbre sempre elevata; il bambino compie qualche movimento attivo con gli arti inferiori solo quando giace supino nel letto; la stazione eretta è impossibile; riflessi patellari e achillei assolutamente scomparsi; null'altro si rileva obbiettivamente, il dolore è un poco diminuito.

Il giorno 23 al mattino la febbre si è mantenuta sempre sui 38, i dolori agli arti inferiori sono quasi completamente scomparsi, il bambino può reggersi in piedi per qualche momento; senza nuova riaccensione febbrile cominciano intensi dolori agli arti superiori, specialmente lungo il decorso del radiale e dell'ulnare; i movimenti degli arti superiori sono assolutamente impossibili.

Alla sera il prof. Benedetti riscontrò una paresi molto accentuata degli arti superiori con riflessi tendinei aboliti ed evidentissima dolenzia alla compressione dei tronchi nervosi del mediano, del radiale e dell'ulnare. A carico degli arti inferiori si notò che i dolori spontanei erano completamente cessati, la paresi diminuita tanto che il bambino potè muovere qualche passo sia pure con andatura a tipo paretico. Il tono muscolare solo leggermente diminuito e un accenno alla presenza dei riflessi patellari e achillei. Alla compressione dei tronchi nervosi dello sciatico e del crurale si provoca viva dolenzia.

Al mattino del 24 la febbre era scesa a 37,5; i dolori degli arti superiori molto diminuiti, e la motilità ricomparsa sebbene i movimenti fossero compiuti a fatica e la forza molto diminuita. I riflessi tendinei presenti sebbene debolissimi. La temperatura non superò i 37,5; alla sera lo stato generale del bambino era tanto migliorato che il prof. Benedetti si congedò dalla famiglia.

Il giorno 27 fui chiamato per visitare il fratello del paziente a cui era comparsa un'eruzione di varicella. Visitai accuratamente il nostro paziente che era in terza giornata di completa apiressia, subbiettivamente si sentiva bene; l'esame del sistema nervoso era completamente negativo, il bambino camminava bene e poteva anche correre, solo la forza sia degli arti superiori che inferiori era leggermente diminuita.

Sebbene il decorso clinico sia stato nel complesso tanto benigno il giorno 20 e 21 il bambino aveva avuto manifestazioni tali da allarmare la famiglia e da presentare per il medico un problema diagnostico interessante. Il comportamento generale del bambino, la mancanza dei riflessi tendenti, la diminuzione del tono muscolare, la sensibilità perfettamente normale stanno contro la paralisi isterica; l'essere la paralisi flaccida sta contro una paralisi spastica reattiva al dolore.

Fecero escludere il sospetto di poliomielite acuta la simmetria della affezione, lo stato generale del paziente, la mancanza della iperestesia tattile, della profusa sudorazione, e in seguito il cessare dei fatti a carico degli arti inferiori e l'insorgenza di quelli a carico di quelli superiori. La netta dolenzia dei tronchi nervosi fece porre la diagnosi di polinevrite e, dato che il bambino aveva avuto in precedenza una faringite, si affacciò il sospetto di una polinevrite post-difterica. Però il tampone era stato negativo sebbene avessi avuto cura di prelevare un intero blocchetto dell'essudato faringeo.

Date queste considerazioni non si fece la sieroterapia specifica, pensando trattarsi di una polinevrite post-varicellosa e l'ulteriore decorso della malattia diede piena conferma a questa diagnosi; è molto raro infatti che una polinevrite post-difterica guarisca così rapidamente senza sieroterapia.

Anche in questo caso come nella maggioranza degli altri suesposti i fenomeni nervosi sono insorti a breve distanza dall'inizio dell'eruzione (7 giorni); è però uno dei casi più benigni perchè in due giorni si è raggiunto il massimo di tutte le complicazioni che sono poi rapidamente scomparse; senza lasciare alcuna traccia.

Nella letteratura, come abbiamo visto, sono descritte, come complicanze nervose della varicella, forme di meningite sierosa (5 casi), di meningo-encefalite (2 casi), di encefalite emorragica (1 caso), di encefalite con sintomi di atassia cerebellare (7 casi), di encefalite con sintomi di tremore cerebrale acuto (4 casi), di encefalite senza speciali localizzazioni (2 casi), di emiplegia (2 casi), di corea (2 casi), di sindrome di sclerosi a placche (1 caso), di encefalo-mielite (4 casi), di mielite (4 casi), di neuriti (1 caso), di poli-neuriti (2 casi), di neuro-miositi (1 caso), di oftalmoplegia esterna (1 caso).

Nelle più svariate malattie dell'infanzia si possono avere complicazioni nervose, come descrive Glanzmann in un bambino di 3 anni il quale durante i podromi del morbillo presentò segni di meningite sierosa e poi, alla

fine dell'eruzione esantematica, una sindrome simile a quella della sclerosi a placche, che si andò trasformando in una sindrome da atassia cerebellare, simile a quella descritta da Lüthje dopo un tifo grave.

Nel 1928 Musser e Hanser hanno pubblicato 8 casi di encefalite, dopo 'l morbillo da loro osservati a New Orleans.

Glanzmann fa notare un fatto caratteristico, su cui insistono anche Winnicott e Gibbs, e cioè, che nella varicella tra l'eruzione e la comparsa delle complicazioni nervose intercedono costantemente da 5 a 15 giorni (fanno eccezione i casi di Rossi e di Allaire, nel primo le complicazioni nervose insorsero 4 giorni prima dell'eruzione e nel secondo un mese dopo).

Nelle altre malattie le complicazioni nervose possono aversi tanto nello stadio prodromico quanto dopo tre mesi.

Nella varicella non vi è nessun rapporto tra la gravità dell'eruzione e lo stabilirsi delle complicanze nervose, anzi volendo ammettere un neurotropismo del virus, si direbbe che esiste antagonismo tra questo e il dermotropismo, per cui si hanno complicanze nervose specie dopo varicelle con eritema scarso.

Un particolare carattere comune tranne le rare eccezioni già notate, è la benignità con cui decorrono le complicanze nervose della varicella, ciò che concorda con la benignità abituale del virus.

Glanzmann pensa che nell'organismo vi sia una specie di immunità oscillante contro il virus varicelloso, che ha uno speciale tropismo per la pelle, gli organi derivati dall'ectoderma invaginato e il sistema nervoso, e cita come caso tipico il suo di tremore cerebrale acuto, in cui dopo la caduta della febbre alla fine dell'eruzione, si ebbe una nuova accensione febbrile in 17ª giornata nuovamente febbre e insorgenza del tremore cerebrale acuto. per l'insorgenza di una faringite e bronchite e dopo un sfebbramento litico.

Nei lavori apparsi in questi ultimi anni, Winnicott e Gibbs, Wilson e Ford, Glanzmann, si paragonano le complicazioni nervose della varicella a quelle del vaiuolo e a quelle della vaccinazione; infatti sono descritte, come complicanze del vaiuolo, meningiti, sierose e purulente, encefaliti, mieliti, sindromi a tipo Landry e a tipo sclerosi a placche, paralisi dei muscoli oculari e nevriti. Dopo la vaccinazione si sono avute encefaliti con lesioni anatomo-patologiche molto simili a quelle della encefalite letargica (Lucksch), meningo-encefalo-mieliti, neuriti. Tra i casi descritti dai vari autori come dovuti ai tre differenti virus, possono farsi evidenti paragoni, che dimostrano sempre più la somiglianza di questi virus. Viene poi spontaneo avvicinare questo gruppo a quello che Levaditi chiama ectodermosi neurotrope (vaccino, gruppo herpes encefalite, lissa, poliomielite).

I virus di queste malattie, secondo Levatidi e collaboratori, sono strettamente parenti tra loro e hanno molti caratteri comuni: tutti sono filtrabili e invisibili, si possono conservare allo stato secco e in glicerina, si distruggono a una stessa temperatura, non sono coltivabili sui comuni terreni, ma solo in simbiosi con elementi cellulari; tutti hanno una speciale affinità per i derivati dall'ectoderma (pelle, organi derivati dall'ectoderma invaginato, sistema nervoso). Alcune volte prevale il dermotropismo, altre il neurotropismo, anzi pare che vi sia un certo antagonismo tra questi due caratteri. In tutto il gruppo il passaggio dal dermotropismo al neurotropismo si ottiene con una certa facilità.

Per la varicella mancano gli studi anatomo-patologici esistenti per il

vaiuolo e la vaccinazione, ma che il virus della varicella si trovi anche nel liquor, può essere dimostrato dall'esperienza di Petenyi, che con liquor di malati di varicella, senza complicazioni nervose, prelevato durante l'esantema, riuscì ad immunizzare contro la varicella bambini sani.

Invernizzi e Müller (1929) hanno inoculato in conigli essudato prelevato sterilmente da vescicole di ammalati di varicella. Sia inoculando per via endocranica, che nella camera anteriore dell'occhio, che cospargendo sulla cornea previamente scarificata, non sono riusciti a produrre in nessun caso lesioni istologiche del sistema nervoso centrale. Sembrerebbe doversi escludere che esista un neurotropismo del *virus* varicelloso, però gli AA. intendono approfondire queste ricerche.

Ricerche di Levaditi, Harvier, Marinesco e Dragonesco, Goodpasture e Teague, Nicolau, Fontana, Buni, dimostrano che il *virus* erpetico inoculato perifericamente nel coniglio può determinare una encefalite mortale. Non voglio entrare nella tanto dibattuta questione sui rapporti tra varicella e herpes zoster, su cui esiste una letteratura estesissima, che si arricchisce continuamente, ma mi sembra che non si possa affermare una stretta relazione tra varicella, herpes zoster ed herpes encefalite epidemica, e le osservazioni cliniche dimostrano che nelle complicanze nervose della varicella mancano i postumi gravi che sono così frequenti nella encefalite epidemica.

Glanzmann pone l'ipotesi che le complicanze nervose della varicella, del vaiuolo. e della vaccinazione siano dovute ad una reazione anafilattica locale del sistema nervoso centrale, che può presentare una speciale sensibilità locale. dimostrata da parecchi autori dopo le iniezioni intrarachidee di siero. Specialmente sensibili sarebbero gli endoteli dei capillari, che nutrono il sistema nervoso. A convalidare la sua ipotesi Glanzmann dice:

1) Tra l'eruzione o l'inoculazione e l'insorgenza delle complicanze nervose intercedono da 5 a 17 giorni. che è il tempo necessario per la sensibilizzazione.

2) Le lesioni a focolaio del sistema nervoso centrale, si spiegano con la reazione dell'antigene cogli anticorpi situati nelle cellule, fatto che spiega la predilezione per determinate regioni dell'encefalo (peduncoli e vie spino-rubro-cerebellari) analogamente a quanto avviene per la pelle; e un edema che si potrebbe dire anafilattico potrebbe spiegare le lesioni transitorie delle vie piramidali.

La lesione risultante dalla reazione non è specifica, ma può essere provocata dagli antigeni più diversi, infatti noi notiamo dopo le più diverse malattie complessi sintomatici cerebrali e cerebellari assolutamente simili.

3) Secondo Sahli la reazione anafilattica determina una rapida distruzione del virus provocatore e questo fatto può spiegare perchè nei focolai di encefalite post-vaccinale non si è trovato il virus del vaccino.

4) La reazione anafilattica nel sistema nervoso presuppone che il virus entri in relazione, come antigene, direttamente sulle cellule sensibilizzate. Nell'uomo solo Tumbul e Mac Intosch hanno potuto dimostrare il virus del vaccino in una encefalite post-vaccinale. Però Levaditi ha ritrovato il virus del vaccino nel cervello di conigli vaccinati esclusivamente per via corneale o testicolare. Secondo Caminopetros e Blanc si produce, specialmente nei conigli, dopo una vaccinazione fatta in un posto qualunque, una encefalite secondaria. Nella maggioranza dei casi si ha un processo benigno, che si manifesta clinicamente al quinto giorno dalla vaccinazione con un aumento

della temperatura. Possiamo ammettere che anche nell'uomo il virus del vaccino penetri per via ematogena nel sistema nervoso centrale, senza provocare reazione, ma se trova un sistema nervoso di individuo specialmente sensibilizzato, possono manifestarsi, per questa eccessiva sensibilità, con piccole quantità di virus, reazioni forti ed anche mortali.

5) Winnicott e Gibbs notano che il presentarsi dell'encefalite è così vario che è impossibile dare una percentuale, ma il fatto dei casi famigliari indica una speciale predisposizione, quasi una idiosincrasia, ed è proprio nel paese delle idiosincrasie (Olanda) che si osserva il maggior numero di encefaliti post-vaccinali. Non è quindi da prendersi in considerazione un particolare neurotropismo del vaccino ma una particolare idiosincrasia dell'individuo.

Insomma Glanzmann viene a paragonare le complicazioni vaccinali, e quindi anche quelle del vaiuolo e della varicella con le complicazioni della sieroterapia.

Questa opinione di Glanzmann è certo molto suggestiva, ma specialmente per quanto riguarda la varicella manca, a quanto mi consta, ogni prova anatomo-patologica e sperimentale.

RIASSUNTO.

Fasella dopo aver riferito di cinque casi di meningite sierosa, due casi di meningo-encefalite, un caso di encefalite emorragica, sette casi di encefalite con sintomi di atassia cerebellare, quattro casi di encefalite con sintomi di tremore cerebrale acuto, due casi di encefalite senza speciali localizzazioni, due casi di corea, un caso di sindrome di sclerosi a placche, quattro casi di encefalo-mielite, quattro casi di mielite, un caso di neurite, due casi di polineurite, un caso di neuro-miosite, un caso di oftalmoplegia esterna, consecutivi alla varicella, raccolti nella letteratura, riporta un proprio caso di poli-nevrite post-varicellosa. Bambino di anni sei con anemnesi personale e famigliare negativa, dopo sette giorni dall'inizio di una modica eruzione di varicella, quando questa era quasi scomparsa e la febbre cessata, fu colpito da riaccensione febbrile e vivissimi dolori simmetrici agli arti inferiori. Si ebbe una paralisi completa degli arti inferiori, scomparsa dei riflessi patellari e achillei, vivissima dolenzia ai tronchi nervosi dello sciatico e del crurale. Attenuatisi dopo due giorni tali fenomeni comparvero identici a carico degli arti superiori. I fenomeni si attenuarono molto rapidamente, scomparvero entro una settimana senza lasciare alcun reliquato. L'A. attribuisce tali fatti all'azione del virus varicelloso.

BIBLIOGRAFIA.

ALLAIRE. Gazette Méd. de Nantes, 1905, pag. 408.
ASHBY e WRIGHT. *Trattato di Medicina e Chirurgia delle malattie di bambini.* Trad. it. Milano, 1893.
BABONNEIX, ADELINE e COLOMBE. Gazette Méd. de France, 2, 174.
BABINSKY. *Trattato delle malattie di bambini.* Trad. it. Milano, 1902.
BARRIER. *Traité pratique des maladies de l'enfance*, 1860, Paris, 3ª ed., t. II.
BARTHES e RILLIET. *Traité clinique et pratique des maladies des enfants.* Paris, 2ª ed., 1854.
BENDIX. *Malattie dei bambini.* Trad. BORRINO. U.T.E.T., 1927.
BLANC e CAMINOPETROS. Schweiz. med. Wochenschr., 1926, pag. 131.

BOENHEIM C. Ergebn. der Inner. Medizin, Bd. 28, 1925.
BHON. *Trattato di Pediatria* del GERHARDT. Trad. it. Napoli, 1883.
BOKAY. *Das Auftreten von Schafblattern unter eigenartigen Umständem.* Arch. f. Kinderheilk., 1892.
BONABA. Sciencia Medica Mexicana, 1928.
BORRA. Sezione Piemontese della Società It. di Pediatria, 10 aprile 1928.
BOUCHUT. *Traité des maladies du nouveau-né.* Paris, 1878.
BOUVY. Journal de clinique et de thérapie infantile, n. 25, 1898.
BUTLER. *Trattato di diagnostica medica.* Trad. it. Milano, 1910.
CACCIA. Rivista di Clinica Pediatrica, n. 11, 1904.
CAMUS e SÉZARY. Revue neurologique, pag. 393, 1907.
CERF. Annales médic. chirurg. du Centre.-Tours, pag. 154, 1904.
CHARCOT, BOUCHARD e BRISSAUD. *Trattato di Medicina.* Trad. it. Unione Tip., Torino, 1893.
CHAVERGNAC. Annales d'oculistique, pag. 52, 1908.
COZZOLINO. *Trattato di Pediatria.*
CURSCHMANN. Ziemssen's Handbuch, 2 Bd., 2 Teil.
DEBRÉ, LÉVY, SOLD, NETTER e LONGCHAMPS. Bull. et Mém. Soc. Méd. des hôp. de Paris, 49, 1568-157, déc. 1925; J. A. M. A., 86, 450, 6 févr. 1926.
DE TONI. Sezione Piemontese della Società Ital. di Pediatria, 12, II, 1924.
DÖRR e SCHNABEL. Schweiz. med. Wochenschr., 1921, n. 20; 1922, n. 24.
FANCINI. *Beiträge z. Scharlachproblem.* Beihefte z. Jahrb. f. Kinderheilk., Heft 13.
FEER. *Trattato di Pediatria.* Trad. it. Milano, 1916.
FILATOW. *Sulle malattie infettive acute dei bambini.* Trad. it. Milano.
FOREST. Monatsschr. f. Kinderheilk., 1910.
GALLI. *Le complicazioni nervose della varicella.* La Pediatria, n. 23, fasc. 13, 1925.
GAY. The British Medical Journal, 1894.
GLANZMANN. Schweiz. med. Wochenschr., 57, 145-154, feb. 12, 1927.
GOODHART. *Traité pratique des maladies de l'enfance.* Trad. par VARIOT. Paris, 1895.
GORDON e ROLLESTON. Archives of Pediatrics, vol. 44, n. 6, giugno 1927.
GRAEME MITCHELL e GORDON FLETCHER. Journ. of. Am. Med. Ass., VII, 1927, vol. IX.
GROENOUW. In Handb. der ges. Augenheilk. von GRAEFE-SAEMISCH, 3 Aufl., 1920.
GRANCHER e COMBY. *Traité des maladies de l'enfance.* Paris, 1904, 2ª ediz.
GRÜTER. *Klinische Monatssblätter f. Augenheilk.*, Bd. 65, 68, 1920 e 1922.
HENOCH. *Malattie di bambini.* Trad. it. Milano, 1903.
HEUBNER. *Trattato delle malattie dei bambini.* Trad. it. Milano, 1905.
HUTCHINSON. Zeit bei GROENOUW. Ophtalmic Review, 1886.
HUTINEL e MARTIN. *Les maladies des enfants. (Fièvres éruptives).* Paris, 1909.
KASSOWITZ. Jahrb. f. Kinderheilk 2, Bd. 6, 1873, S. 160. *Die Unität der Variola und Varicella.*
KOPLIK. *Diseases of infancy and childhood.* 3ª ed., pag. 313.
KRABBE. Brain, 1925, Bd. 48, pag. 535.
KRAMER. *Zur Kasuistik der Encephalitis akute non supp. nach. akuten Infektionskrankeiten bei Kindern.* Schweiz. Rundschau f. Med., Bd. 60, 1920.
KRAUS. *Abduznsfähmung nach Variola.* Wurttemb. med. Korrespondenzbl., 1867, n. 2.
INVERNIZZI e MÜLLER. La Clin. Med. It., 1929, n. 1, pag. 70.
LENOBLE e THIELLEMENT. Société médicale des Hôpitaux de Paris, 15 févr. 1914.
LEVADITI. *Ectodermoses neurotropes.* Masson. et C.ie, 1926.
LEVY. *Erfahrungen mit Meningokokkenserum.* Klin. Jahrb., 1908.
LÖWENSTEIN. *Krit. Sammelref. ueber das Herpesvirus.* Deutsch. med. Woch., 1923, n. 17-18.
LUTHJE. *Akute Cerebrale Ataxie.* Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilk, 1902, n. 22.
MAIRINGER. *Variola,* in KRAUS und BRUGSCH, Bd. 2, 2 Teil.
MARFAN. Arch. de médecine des enfants, n. 3, 1898; Compt. rend. de la Société des hôpitaux de Paris, 10 mars 1893.
MAYET. *Traité de diagnostic médical et de sémiologie,* Paris, 1898.
MENKO. Deutsch. med. Wochenschr., 1899.
MILLER e DAVIDSON. British Journ. of Children's Diseases, 1914, XI, pag. 15.
MOY. *Otites varicelleuses.* Thèse de Lyon, 1906.
MYA. Le Sperimentale, 1893.
MUSSIER e HAUSER. The Journ. of. Am. med. Ass., 21 aprile 1928.
NETTER. Arch. f. Kinderheilk., 1900, Bd. 30.

OSLER. *Principles and practice of medicine*, VIII, ed. 1912.
PFAUNDLER e SCHLOSMANN. *Trattato di Pediatria*. Trad. it. Milano, 1916.
PORTA. Sezione Lombarda della Soc. Ital. di Pediatria, 5 giugno 1927.
RABNER. M. Clinics. N. America, 9, 809-815, nov. 1925.
ROCAZ e LARTIGOUT. Journ. méd. de Bordeaux, 1921, pag. 326.
ROSSI. Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, n. 113, 1903.
SACHS. *Trattato delle malattie nervose dei bambini*. Trad. it. Milano, 1903.
SAHLI. *Variola und Varicella*. Schweiz. med. Wochenschr., 1925.
SCHITTENHELM. In Bergmann STAEHELIN'S, Handb., Bd. I.
STRUMPELL. *Trattato di Patalogia speciale medica e terapia*. Trad. it. Milano, Vallardi.
SIEGRIST. Klinisch Monatsbl. f. Augenhielk., 1920.
SWODOBA. Mitteilung d. Ges. f. inn. Med. u. Kindeilk. Wien, 1905, Bd. 4, S. 163.
TAYLOR e WELLS. *Manuale delle malattie dei bambini*. Trad. it. Unione Tip. Torino, 1905.
THAM. Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 25, H. 1-2, 1892.
WAGNER. Arch. d. Heilk., 1872, pag. 107.
WALDMANN. J. A. M. A., 85, 1612-1613, 21 nov. 1925.
WALTHARD. Schweiz. med. Wochenschr., 1926, n. 35.
WARTON SMITH. Amer. Journ. of. Diseases of Children, dic. 1915.
WEST. *Lezioni sulle malattie dell'infanzia e della fanciullezza*. Trad. it. Milano, 1876.
WILSON e FORD. Bollett. of Johns Hopkins Hospital, t. XV, n. 6, giugno 1927.
WINNICOTT e GIBBS. British J. Child. Dis., 23, 107, 6127, april-june 1926, 6.
ZAPPERT. *Akuter Zerebraler Tremor*. Monatsschr. f. Kinderheilk., 1910.

III.

Un caso di complicazione nervosa in seguito a vaccinazione antivaiuolosa.

Dott. MARIO FABERI
degli Ospedali Riuniti e della R. Clinica Pediatrica di Roma.

È ben conosciuta la possibilità di insorgenza di complicazioni varie in seguito alla vaccinazione antivaiuolosa.

Tali complicazioni possono essere di natura vaccinale specifica, quali ad esempio: il vaccino generalizzato, gli esantemi postvaccinali, la nefrite postvaccinica; oppure di natura non specifica: l'eresipela, il tetano, la scarlattina, ecc. In questo secondo caso si tratta di malattie inoculate con l'atto stesso della vaccinazione.

Vi è poi il gruppo delle complicanze a carico del sistema nervoso, rappresentato da quadri morbosi tipici, la cui etiologia e patogenesi è ancora in discussione.

L'attenzione su tali forme fu attratta da Lucksch nel 1920; ma già nel 1912 H. Turnbull e F. Mc. Intosh avevano osservato in Inghilterra casi analoghi, eseguendo anche delle ricerche necroscopiche, mentre, in pari tempo, si presentavano altri casi in Olanda, studiati da F. V. Bowdyk v. Bastiaanse dal punto di vista clinico e istopatologico. Therburgh, Bijl, Levaditi e Nicolau completavano poi questi studi, cui si aggiunsero ulteriori osservazioni di Stoos e Carrière, Blanc e Caminopetros, Kraus, ed altri.

Oggidì sarebbe arduo elencare tutti i casi che si sono andati pubblicando. Solo in Olanda, infatti, nell'ultimo quadriennio, ne sono stati segnalati 139,

e in Inghilterra, nel periodo di 21 mesi, 87, mentre assai più rari sono stati in altri paesi, come, ad esempio, in Italia (Cattaneo, Fornaca, Gaidano, Russi, Allaria).

Da alcuni si parla ancora di encefalite postvaccinale, ma in realtà tale denominazione è troppo imprecisa, perchè la forma morbosa, pure esplicandosi a carico del sistema nervoso, si presenta in varia maniera, tanto da giustificare la denominazione più completa di: « Disturbi e complicanze nervose postvaccinali ».

L'età dai 3 ai 13 anni dimostra speciale disposizione verso la malattia, che sembra invece risparmiare quasi del tutto la puerizia e gli adulti.

L'insorgenza è, in genere, intorno al decimo giorno dall'avvenuta vaccinazione, potendo essere più precoce o più tardiva. Durante il periodo d'incubazione il soggetto può conservare ottimo stato di salute, oppure presentare dei sintomi vaghi, quali il malessere e l'irrequietezza.

Anche il comportamento della cute vaccinata è vario, poichè, mentre talora la pustola evolve normalmente, in altri casi fu osservato l'insorgere di flogosi locali violente, in forma anche di flemmone, con zone necrotiche.

L'inizio è sempre brusco, con: febbre, vomiti, cefalea, sopore; ma, a seconda del predominare di alcuni sintomi su gli altri, si possono descrivere quadri patologici diversi.

In un primo gruppo di casi, infatti, appaiono colpite le sole meningi, e allora tutta la malattia decorre con l'aspetto di una meningite sierosa, manifestantesi con: vomito, cefalea intensa, incoscienza, febbre, opistotono, rigidità nucale, avvallamento delle pareti addominali ecc. Il liquor fuoriesce a pressione aumentata, limpido, e vi si può constatare modico aumento dell'albumina e delle cellule.

Se ne trovano descrizioni da parte di: Finkelstein, Stoos, Stiner, Warschauer, Leiner, Oëstreicher.

In un secondo gruppo rientrano casi più numerosi, nei quali appare netta la partecipazione del cervello, dei suoi annessi e del midollo al processo. Anche qui si ritrovano fondamentalmente gli stessi sintomi generali: cefalea, vomito, convulsioni, cui si aggiungono la sonnolenza, per lo più accentuata, e le paresi.

Ma, a seconda della presenza o meno di altri speciali sintomi, possono venir distinti vari sottogruppi.

Nei 34 casi di Bastiaanse, infatti, e in alcuni di Lucksch, Fieder, Turnbull e Mc. Intosh, si ebbe costantemente: sonnolenza, vomito, fatti paralitici, talora con positività del segno di Babinsky, ma sempre con assenza di paralisi a carico dei nervi oculari.

In altri casi, invece (Lucksch, ecc.), predominarono accanto alle manifestazioni cerebrali sintomi tetaniformi (trisma, opistotono, contrazioni muscolari delle estremità), tanto da giustificare talora la somministrazione di siero antitetanico.

In altri ancora furono compromessi i nervi oculari, sì che si poteva porre in discussione la possibilità dell'encefalite letargica (Lucksch, Russell, Turnbull e Mc. Intosh, ecc.).

Ai sintomi cerebrali, finalmente, si aggiunsero talora anche quelli midollari, simulando un processo poliomielitico (Turnbull e Mc. Intosh, Leiner, ecc.).

Il liquor, in questi ultimi casi, presentò aumento dell'albumina e dello zucchero, mantenendosi, nei restanti, pressochè normale.

In un terzo gruppo si devono citare casi in cui le manifestazioni morbose furono a carico del solo midollo (Thaning, Turnbull e Mc. Intosh, Leiner, ecc.).

L'ultimo gruppo, infine, riunisce dei casi, più rari, in cui si sarebbero avuti sintomi a carico dei nervi periferici: nevrite ottica (Stoos), nevrite dell'ulnare (Leiner), herpes zoster (Baumgartner e Frommel), tanto che, anzi, fin dal 1922, il Dumont aveva discusso delle possibili connessioni morbose tra vaccinazione ed herpes zoster.

Un caso caduto sotto la mia osservazione potrebbe rientrare nel secondo dei gruppi suaccennati:

Si tratta di una bambina di 18 mesi: D. R., da Roma, terzogenita di genitori sanissimi, e con gentilizio paterno e materno immuni. Altri due fratelli sono viventi e godono di buona salute.

Nata a termine, da parto eutocico, fu allattata al seno per circa sei mesi, poi nutrita anche con farine lattee e minestrine, per essere svezzata al tredicesimo mese.

Non fu eseguita la vaccinazione durante il primo anno, perchè soffrì a più riprese di disturbi enterici.

Viene perciò vaccinata il mese di ottobre 1928, con la linfa vaccinica fornita in tubetti originali dell'Istituto di Berna, e praticando due scarificazioni superficiali sulla cute della regione deltoidea sinistra.

In sesta giornata appare febbre modica, e in settima si trovano le pustole ben sviluppate, che seguitano ad evolvere normalmente nei giorni successivi.

In 12ª giornata, improvvisamente, la febbre sale a 40° C., e la bambina, dopo un breve periodo di estrema irrequietezza, cade in profondo sopore, dal quale si ridesta a tratti, emettendo grida acute; talora ha vomito e singulti.

Chiamato d'urgenza, rilevo il seguente esame obiettivo:

Bambina di aspetto sano e robusto, con cute e mucose visibili alquanto pallide. La cute della regione deltoidea sinistra, in corrispondenza delle zone vaccinate, appare intensamente infiltrata ed arrossata, e nel mezzo spiccano due pustole di inconsueta grandezza, di aspetto non buono. I gangli linfatici della regione ascellare corrispondente, e quelli della regione sopraclaveare e latero-cervicale dello stesso lato, sono ingrossati ed evidentemente dolenti.

L'esame degli organi del torace e dell'addome riesce negativo.

Esame del sistema nervoso: la bambina giace sul letto in istato soporoso, in decubito laterale, con accenno all'opistotono.

La rigidità nucale è accentuata, e si mettono facilmente in evidenza i segni di Kernig e di Brudzinsky.

A carico dei nervi cranici non si nota che un lieve *deficit* del VII paio inf. S. Motilità attiva e passiva degli arti superiori e inferiori ben conservata, senza diminuzione del tono muscolare.

Riflessi rotulei e achillei vivaci d'ambo i lati; addominali e osteo-periostei degli arti superiori normali. Presenti i segni di Babinsky e di Oppenheim. Pupille di media ampiezza, uguali, torpide al riflesso luminoso.

Ipereccitabilità cutanea diffusa e netto dermografismo.

Impossibile la stazione eretta e la deambulazione. Psiche torpida.

Nelle urine, prelevate con la siringa, si notano solo traccie di albumina, con reperto microscopico negativo del sedimento.

La puntura lombare dà esito a un liquor limpido, a pressione aumentata (38 al Claude, in decubito laterale), che non forma alcun reticolo dopo 24 ore. Reazione di Nonne, Pandy e Boveri, positive; albumina 0,45:1000, glucosio 1,2:1000. Nel sedimento si nota un modico aumento di mononucleati: 8-12 elementi per cmc.; nel preparato colorato assenza di germi.

Reazione di Wassermann e di Meinicke, negative.

La cura è sintomatica: borse di ghiaccio sul capo a permanenza, iniezioni eccitanti e bagni caldi aromatizzati, mentre localmente si applicano impacchi all'acetato di alluminio (3 %).

Dopo circa 48 ore la sintomatologia comincia a decrescere in modo netto: il vomito e il singulto cessano, la rigidità nucale si attenua, e il sopore va dileguando.

In seguito, senza che più necessiti ripetere la puntura lombare, il miglioramento si compie sempre più rapido, e dopo una settimana non è più possibile rilevare alterazione di sorta a carico del sistema nervoso. Persiste solo un poco di sonnolenza, che dilegua dopo un'altra settimana di riposo in letto, sì da permettere ai genitori di far alzare la bambina.

Anche localmente le pustole vaccinali evolvono in deciso miglioramento, e si forma la caratteristica crosta.

A distanza di tre mesi, durante i quali la bambina ha goduto di ottima salute, viene di nuovo visitata, e non si riesce a porre in rilievo alcun postumo, anche minimo, della trascorsa infermità.

Si è trattato, in conclusione, di una sindrome meningo-encefalitica, insorta in una bambina in precedenza completamente sana, durante il decorso della vaccinazione antivaiuolosa.

L'esito fu completamente favorevole, senza residuare di disturbo alcuno.

Ciò, purtroppo, non si verifica sempre, e le cifre della mortalità, per tale speciale forma morbosa, si fanno ascendere al 40 % circa.

Così pure sussiste la possibilità che, dopo la guarigione della forma acuta, permangano dei postumi. In un caso di Comby, per esempio, residuò una sclerosi cerebrale, con idiozia e disturbi motori.

La diagnosi differenziale delle complicanze nervose postvaccinali va fatta con le malattie che, con i loro caratteri, di più si avvicinano allo speciale tipo della complicanza stessa.

Le forme a localizzazione meningea devono infatti essere differenziate dalla cosidetta encefalite meningitica, e dalle varie meningiti di altra natura. Sarà perciò l'esame del liquor che potrà darci insegnamenti precisi.

Senza parlare della meningite tubercolare, di quella luetica, e delle forme purulente, ricorderemo solo che, nell'encefalite meningitica, il liquor presenta un aumento notevole dell'albumina e dello zucchero, con pleiocitosi marcata, e formazione di un coagulo netto (Stern e Lichtwitz).

Più difficile è la discussione delle forme encefalitiche ed encefalo mielitiche, che possono simulare tanto una encefalite letargica quanto una poliomielite.

Si è infatti da alcuno sostenuto che il carattere differenziale con l'encefalite epidemica dovesse sopratutto basarsi sull'assenza di paralisi dei nervi oculari nell'encefalite vaccinale. Ma ciò non costituisce la regola, e si conoscono casi in cui tali nervi furono colpiti, come per esempio in quello riferito da Winnicott e Gibbs, nel quale si ebbe una paralisi del III paio.

Avrebbero invece valore più notevole la constatazione, nelle forme vaccinali, del segno di Babinsky e dei sintomi tetaniformi.

Altri autori vorrebbero differenziare l'encefalite epidemica e la poliomielite con una pretesa mancanza di sequele nervose nell'encefalo-mieliti vaccinali; ma, come si è visto, anche tale criterio non corrisponde sempre a realtà.

A me sembra che il criterio più sicuro per la diagnosi sia rappresentato: dall'età del soggetto, dalla coesistenza della vaccinazione, e dal periodo di 10-12 giorni intercorso tra innesto e la comparsa dei sintomi nervosi, il tutto unito alle ricerche sul liquor cerebro-spinale.

Comunque, basandosi sui rilievi sintomatologici, si potrebbe anche restar talora nel dubbio diagnostico.

Per farsi quindi un concetto esatto della malattia, e per individualizzarla come entità morbosa, conviene conoscere i reperti anatomo-patologici, che l'alta mortalità ha permesso di rilevare.

I lavori più numerosi e completi in tale campo furono fatti da Lucksch, Turnbull e Mc. Intosh, Bastiaanse.

Secondo tali autori, le alterazioni macroscopiche dell'encefalomielite postvaccinale non avrebbero nulla di caratteristico, presentando l'aspetto di una flogosi non purulenta: iperemia ed edema delle leptomeningi, del cervello e del midollo, con rare suffusioni emorragiche. Alcuni casi, poi, dettero reperto del tutto normale.

Microscopicamente, invece, il carattere delle lesioni, pur essendo sempre quello di una flogosi non purulenta, è più netto e più variato. Si ritrovano cioè infiltrazioni mesenchimali delle pareti vasali, ed aumento delle fibre e delle cellule gliari nelle vicinanze di tali vasi, tanto nella sostanza grigia che in quella bianca.

Nella sostanza grigia, inoltre, si mettono in evidenza ammassi di cellule gliari in mezzo al tessuto sano, e notevole quantità di leucociti sia negli infiltrati delle pareti vasali, sia negli ammassi di cellule gliari perivascolari.

Delle zone sono colpite a preferenza di altre e, propriamente, nella sostanza grigia specialmente la substantia nigra e il ponte, talora il midollo lombare; e nella sostanza bianca i campi midollari subcorticali.

Molto limitate sono le degenerazioni e la scomparsa delle cellule ganglionari, e rarissimi i fatti di neuronofagia. In casi singoli si rilevarono campi di rammollimento, specie midollare.

Volendo quindi fare una differenziazione anche anatomopatologica con l'encefalite epidemica si potrebbe subito constatare come, in questa forma, le lesioni avrebbero fondamentalmente il carattere di una polioencefalite, mentre, come si è detto, nella forma vaccinale tanto la sostanza grigia che la bianca sono colpite in egual misura.

Nell'encefalite epidemica, inoltre, l'infiltrazione linfocitaria (plasmocitaria), si diffonde anche ai tessuti ectodermici, mentre nella forma vaccinale resterebbe limitata al mesenchima.

Nell'encefalite epidemica, poi, si ritrovano leucociti nelle infiltrazioni perivascolari solo nei casi rapidamente mortali, mentre nella forma postvaccinale costituirebbero un reperto costante.

Ha finalmente valore differenziale notevole la maniera di distribuzione delle lesioni nella sostanza grigia, perchè si è visto come nella forma postvaccinale sarebbero spesso risparmiati i nuclei dei muscoli oculari, i quali, nell'encefalite epidemica, sono quasi di regola colpiti.

Più difficile è l'esporre il quadro anatomo-patologico, e quindi i caratteri differenziali, di quei casi in cui si ebbe sintomatologia ad esclusivo carico del midollo, per il fatto che tali casi, fino ad ora, non furono mai mortali.

Non è però illogico ammettere che la mielite postvaccinale dovrebbe avere per fondamento lesioni analoghe a quelle descritte per le forme a tipo encefalitico, in guisa da poterla nettamente differenziare dalla poliomielite anteriore acuta.

Tutti questi reperti basati sulle osservazioni degli autori suddetti, non trovarono però riscontro nelle ricerche sperimentali istituite da Levaditi e Nicolau.

Questi dimostrarono che è possibile provocare una nevrassite vaccinale nelle scimmie, inoculando il neurovaccino direttamente nell'encefalo; ma l'esame anatomo-patologico su tali animali mise in evidenza che la malattia così provocata consiste in una meningite acuta emorragica ed infiammatoria, che interessa la pia madre, oltre ad un focolaio vaccinico locale (pustula cerebrale), senza interessamento del parenchima nervoso, nè dei vasi dei diversi altri segmenti del sistema nervoso centrale.

Ecco dunque come già si delineano le divergenze di vedute dei vari ricercatori, le quali divengono ancor più acute allorquando si entra nel campo della discussione etiologica e patogenetica.

Si è studiato, prima di ogni altra cosa, di poter dimostrare l'esistenza di un virus capace di provocare i vari quadri delle lesioni nervose postvaccinali, sia con metodi diretti, utilizzando cioè il materiale ottenuto dai malati ed eventualmente dai morti, inoculandolo negli animali, sia indirettamente utilizzando la ricerca di anticorpi specifici nel sangue dei convalescenti.

Dal punto di vista del comportamento dei poteri complementari sono interessanti le ricerche istituite da Kraus e Takaki, secondo i quali i prodotti morbosi ottenuti dai soggetti ammalatisi dopo la vaccinazione reagirebbero col virus erpetico nelle prove di deviazione del complemento. Ma ciò non escluderebbe che il virus vaccinico potesse venir considerato come l'agente unico di dette affezioni, qualora si consideri la stretta parentela dei due tipi di virus: dell'herpes cioè e del vaccino.

Per quanto riguarda poi l'inoculazione in animali di materiali provenienti da individui che ebbero a soffrire di complicanze nervose vaccinali (liquor, sostanza cerebrale, ecc.) non si ottennero in primo tempo resultati probativi da nessuno dei ricercatori (Stiner, Bastiaanse, Maresh, Kraus, Turnbull e Mc. Intosh, ecc.).

Si riuscì invece allorquando venne adottato il metodo di arricchimento escogitato da Ohtawara, consistente nell'iniezione preliminare del materiale stesso nel testicolo (Turnbull e Mc. Intosh).

Gli animali in tal modo trattati soccombettero con quadro della encefalite postvaccinale.

Secondo il Levaditi, però, tali resultati non dovrebbero essere considerati come assolutamente probativi, in quanto sarebbe provato che qualsiasi neurovaccino, da 8 a 10 giorni dopo l'inoculazione sottocutanea, può apparire in piccola quantità nel nevrasse stesso, senza però determinare affatto quelle pretese lesioni encefalitiche mortali.

Sempre secondo il Levaditi, poi, le osservazioni di Lucksch per le quali i conigli inoculati col vaccino Yenneriano alla cornea morirebbero per encefalite acuta determinata dal virus vaccinico, sarebbero state dimostrate erronee dalle ricerche successive, istituite da lui stesso e da altri, specialmente da Walthard.

A questi fatti di indole sperimentale se ne possono innestare anche altri di carattere pratico.

In Spagna infatti, Gallardo, Gonzalès e collaboratori, hanno vaccinato migliaia di bambini usando un neurovaccino, un vaccino cioè coltivato nel cervello del coniglio, in modo da ottenere un virus privo di qualsiasi germe associato.

Nonostante le sue qualità neurotropiche, la vaccinazione con tale vaccino non è stata mai seguita da encefalite.

Gonzalès a Barcellona ha infatti vaccinato in tal modo più di 12.000 soggetti, che, uniti a quelli vaccinati da Gallardo, dànno un totale di 20.365 vaccinazioni con neurovaccino, raggiungendo poi nel novembre 1926, per tutta la Spagna, sempre con lo stesso vaccino, fornito dall'Istituto Alfonso XIII, la cifra di 2.500.000 vaccinazioni, con positività altissima.

Ebbene, nonostante il numero così ragguardevole, nessun caso di sequela nervosa postvaccinale fu dato di constatare.

Anche su tali dati si appoggia il Levaditi per combattere la veduta etiopatogenetica del Lucksch, il quale aveva creduto di poter concludere per l'accettazione della così detta encefalite postvaccinale quale entità patologica vera e propria.

Levaditi invece, insieme al Nicolau, riportandosi anche a loro precedenti studi, secondo i quali una infezione provocata da ultravirus neurotropi (neurovaccino, encefalite, rabbia, herpes) determinerebbe la comparsa di un processo morboso dovuto ad altro virus preesistente nell'organismo, ritiene che l'inoculazione del vaccino Yenneriano sarebbe capace di provocare lo scoppio di una sindrome nervosa solo a patto che il soggetto albergasse già un altro virus, allo stato latente. E, nel caso speciale, tale virus non sarebbe altro, per essi, che quello della encefalite letargica.

La comparsa dei fenomeni morbosi avverrebbe appunto verso il 10°-12° giorno dalla vaccinazione, al momento cioè in cui il virus vaccinale, invadendo il nevrasse, ne attenua i mezzi di difesa.

Questo possibile rapporto tra encefalite epidemica ed encefalite postvaccinale è sostenuto anche da altri, basandosi su osservazioni probative, quali ad esempio quella di Terburgh, il quale notò contemporaneamente, in una comunità, tre casi di encefalite in bambini, dei quali due solamente erano stati sottoposti a vaccinazione Yenneriana.

Nè priva di valore sembrerebbe, ammettendo come vera l'ipotesi del Levaditi, l'osservazione che, per moltissimi anni, da quando per tutto il mondo si pratica la vaccinazione, mai furono riportati casi di encefalite postvaccinale, i quali invece cominciarono ad osservarsi con frequenza allorquando più frequenti apparvero i casi di encefalite letargica.

Recentemente il Demme ha ripreso lo studio sperimentale del neurotropismo vaccinico, con resultati degni di essere menzionati.

Egli vaccinò un numero notevole di conigli perifericamente (sottocute, sulla cornea, nei testicoli e nello sciatico), e cerebralmente.

I primi, uccisi a distanza varia di tempo dalla vaccinazione, non mostrarono alterazioni istologiche di alcuna entità nel sistema nervoso centrale, sebbene fosse possibile, in un certo numero di casi, dimostrare biologicamente la presenza del virus ed una pleiocitosi del liquor.

Nei secondi, invece, si dimostrarono i così detti manicotti perivascolari già descritti dal Levaditi, alterazioni non specifiche, e limitate alle meningi e agli spazi perivascolari. Fu possibile escludere una diffusione del vaccino per via nervosa, essendo stati eguali i resultati ottenuti dopo il bloccaggio dei nervi, e per essersi osservato un vaccino generalizzato dopo l'introduzione diretta nel nervo, e prima che si fossero prodotte alterazioni di qualsiasi entità nel sistema nervoso centrale.

Il vaccino quindi, secondo questo autore, sarebbe da considerarsi come una infezione generale; mentre l'encefalite postvaccinale non dovrebbe essere ritenuta altro che una reazione del sistema nervoso centrale ad un se-

condo virus, attivatosi in occasione della vaccinazione e delle mutazioni immunitarie e biologiche determinate da questa.

A tali conclusioni si associa il Pette, secondo il quale questo virus potrebbe essere anche lo stesso che provoca i casi, da qualche tempo frequenti, di encefalomielite acuta disseminata degli adulti, o, comunque un agente dell'ordine dei virus ultra visibili, come lo riprova anche il quadro istologico.

Turnbull, riportando il caso di un bambino di 13 mesi ammalatosi dieci giorni dopo la vaccinazione, e morto al 25°, è recentemente rientrato in tale ordine di idee.

Egli ha infatti constatato una volta di più la diversità del quadro anatomico rispetto a quello offerto dalla poliomielite e dall'encefalite epidemica, avvicinandosi invece a quello dell'encefalite disseminata (Westphal), della sclerosi disseminata, e dell'encefalite periassiale (Schilder).

Il reperto, secondo tale autore, sarebbe poi simile a quello di casi secondari ad altre infezioni (gonorrea, morbillo, vaiuoloide, varicella), ed anche di casi apparentemente del tutto primitivi, mentre ne sono stati riportati altri secondari alla vaccinazione contro la rabbia.

L'autore, basandosi su tutto questo, proporrebbe di comprendere tali forme morbose sotto la denominazione unica di « Tipo postvaccinale dell'encefalomielite disseminata ».

Studi sperimentali di notevole importanza sono stati compiuti in Italia dal Carbonara, il quale introdusse la linfa vaccinica direttamente nel nevrasse del coniglio. All'autopsia si riscontrarono focolai di meningo encefalite, ma non fu possibile di coltivare alcun microorganismo dalle formazioni nervose, anche le più lese, pur essendo invece riproducibile con lo stesso materiale il fenomeno del Guarnieri. Nei conigli, inoltre, la meningo-encefalite risulta provocabile anche con l'innesto della linfa vaccinica nella mucosa nasale.

Interessante poi il fatto che le lesioni apparvero più gravi inoculando contemporaneamente linfa vaccinica e bacilli di Pfeiffer, pur non coltivandosi alcun germe da tali lesioni.

Quest'ultima osservazione può, in qualche modo, valorizzare un'altra osservazione pubblicata dal Brouwer nell'anno 1916, allorquando, in una piccola città di 5.000 abitanti, nel decorso di un mese, assistette allo svilupparsi di una epidemia influenzale, che colpì un numero notevole di bambini dai 5 ai 9 anni. Quattro di questi ammalarono di encefalite con esito letale. Di tali bambini 40 erano stati vaccinati poco prima, e due dei casi di encefalite si manifestarono proprio in tale gruppo.

L'autore mise tali casi in rapporto con numerose osservazioni di angine infettive, osservate quasi contemporaneamente, e accompagnate da nefriti emorragiche. Egli considerò queste angine come forme influenzali con tendenza del virus a localizzarsi nel rene, mentre in altri casi la localizzazione sarebbe avvenuta nella sostanza nervosa, mercè l'azione favoritrice dell'innesto vaccinico.

La diversità di vedute e la mancanza di una dimostrazione diretta e sicura dell'azione patogena esplicata dal virus vaccinico sul sistema nervoso, lascia dunque ancora il campo aperto alla discussione, tanto che di recente sono apparse nuove ipotesi, notevolmente differenti dalle altre che precedettero

Il Priesel, ad esempio, nell'ottobre 1928, prendendo spunto da un altro caso venuto alla sua osservazione, ne espone una che lumeggia la questione da un altro punto di vista.

Egli pone in primo luogo in rilievo la possibilità di complicazioni nervose durante il decorso del vaiuolo, messe recentemente bene in luce dal Glanzmann, sulla scorta di numerosa casistica (Curshmann, Aldrik, Kliemberger, Mairinger, ecc.). Considera poi la vaccinazione come una malattia infettiva in miniatura, nella quale gli anticorpi del vaccino esplicherebbero un'azione duplice. Mentre cioè si avrebbe da un lato la distruzione del virus per opera dei leucociti, con digestione dei prodotti del ricambio, si formerebbero d'altro canto dei prodotti di scissione, capaci di provocare la flogosi dei tessuti circostanti e la reazione febbrile generale (Pirquet).

È per questo che sul punto inoculato si forma l'area vaccinale. Ora si sa che all'8°-12° giorno dalla vaccinazione può aversi il cosidetto vaccino generalizzato, un'eruzione vaccinale cioè ematogena, da interpretarsi come una diffusione del virus appunto per via del sangue. Naturalmente le nuove colonie depositatesi sottocute vengono poi combattute e annientate dagli anticorpi che si formano per l'occasione.

Se dunque il virus vaccinale può essere portato in circolo per tutto l'organismo, non sarebbe illogico pensare che, in qualche caso, giunto nel sistema nervoso centrale, reagisca qui a contatto degli anticorpi coi quali s'incontra, e che, formandosi allora una quantità più o meno notevole di apotossine, possano aversi le manifestazioni meningo-encefalo-mielitiche.

Tale ipotesi spiegherebbe il perchè dell'insorgenza di tali manifestazioni tra il 10° e il 14° giorno dalla vaccinazione, nello stesso periodo cioè in cui si manifesta il vaccino generalizzato (Leiner).

E spiegherebbe anche il decorso talora rapido, con scomparsa pure rapida dei sintomi apparentemente gravi.

Nei bambini piccoli le manifestazioni del genere sarebbero eccezionali per lo scarso sviluppo del cervello a tale età. Come pure si potrebbe pensare ad una disposizione individuale del sistema nervoso centrale verso questa malattia, spiegabile col concetto dell' « allergia dell'età », recentemente sostenuto dal compianto v. Pirquet.

Non è mio compito, nè avrei la possibilità di farlo, il confutare le varie opinioni fin qui esposte, in ognuna delle quali può trovarsi certamente una parte della verità.

Ne ha fatto invece soggetto di ampio studio una commissione speciale nominata in seno al consiglio della Società delle Nazioni in Ginevra, venendo nell'agosto 1928 alle seguenti conclusioni, di portata eminentemente pratica:

1) Facendo il computo tra i casi conosciuti di encefalite vaccinale e di vaccinazioni eseguite, si vede che la proporzione è minima.

2) L'encefalite vaccinale non rappresenta che un fenomeno del tutto fortuito.

3) Si può oggi ritenere che si tratti di una forma morbosa differente dall'encefalite letargica.

4) I fanciulli nell'età di 3-13 anni hanno una particolare predisposizione verso la malattia, essendo quasi del tutto risparmiate la puerizia e gli adulti. Se ne deduce quindi che non possono venire incolpati nè speciali germi della linfa nè accidenti nella sua preparazione.

5) Osservando i fatti dal punto di vista etiologico e patologico, non sembra che il virus vaccinale sia il solo colpevole degli accidenti nervosi, perchè si deve piuttosto ammettere che esista un fattore sconosciuto (batterio, ultra virus, virus latente), il quale li provocherebbe per reazione reciproca.

6) Nulla giustificherebbe l'interruzione della pratica vaccinale, la quale, in ogni modo, dovrebbe essere di preferenza eseguita durante il primo anno di vita.

Al che bisogna aggiungere, sempre dal punto di vista pratico, che, ad ogni buon fine, il medico deve limitarsi, eseguendo la vaccinazione vaiuolosa, a praticare una o al massimo due scarificazioni, interessanti la sola cute, e poco estese, onde diminuire quanto più è possibile la quantità di virus assorbita dall'organismo.

RIASSUNTO.

L'A. descrive un caso di complicanza nervosa postvaccinale da lui osservato in una bambina di 18 mesi, con esito completamente favorevole.

Prende poi occasione per riportare e discutere gli studi fin qui apparsi sull'argomento, compresi i più recenti, dimostrando quanta incertezza ancora sussista nell'interpetrazione patogenetica di questa speciale forma morbosa.

BIBLIOGRAFIA.

J. Lucksch. Centralbl. f. Bakt., Abt. 1, 103, 5 agosto 1927.
L. M. Turnbull e J. McIntosh. The Lancet, 4 settembre 1926.
F. S. v. Bastiaanse. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 14 marzo 1925.
Id. Bull. Acc. Méd. Paris, 94, 21 luglio 1925.
F. S. v. Bastiaanse, J. P. Bijl e J. T. Terburgh. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 18 settembre 1926.
C. Levaditi e S. Nicolau. Compt. rend. Soc. Biol., 94, 22 gennaio 1926.
Id. Id. Presse Méd., 35, 5 febbraio 1927.
M. Stoos. Jahrb. f. Kinderheilk., Bd 105, 1924.
G. Blanc e Y. Caminopetros. Schweiz. Med. Woch., 13 febbraio 1926.
R. Kraus. Wien. Klin. Woch., 40, 10 febbraio 1927.
G. Cattaneo. Rinasc. Medica, 1° ottobre 1927.
Fornara. Soc. Colt. Medica Novarese, genn. 1928; Clin. ed Ig. Eup., 15 genn. 1927.
Gaidano. Ass. Med.-Chir. Alessandria, 22 giugno 1928.
F. Russi. Rinascenza Medica, 1° dicembre 1928.
Allaria. Ped. Med. Pratico, novembre 1927.
Finkelstein. Lehrbuch d. Saüglingskrank., 1924, p. 486.
Stiner. Schweiz. Med. Woch., 1925, n. 11.
Warschauer. Med. Klin. 1925, n. 41.
Leiner. Ibid., 1926, n. 12; Wien. Klin. Woch., 16 dic. 1926.
A. Thaning Ugerskrift vor Laeger, 44, 1911.
R. Kraus e J. Takaki. Med. Klin., 21, 11 dicembre 1925.
R. Walthard. Schweiz. Med. Woch., 56, 4 settembre 1926.
Gonzalés. Compt. rend. Soc. Biol., 1926, t. XCV, p. 274.
Gallardo. Arch. del Inst. Nac. de Hig. de Alphonso XIII, 1926, p. 1.
J. Comby. Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp., Paris, 50, 8 ottobre 1926; Arch. Med. Enf., 1927.
H. Turnbull. Brit. Med. Journ., n. 3529, 1928.
Demme. Klin. Woch., n. 6. 1928.
Pette. Ibid.
G. Carbonara. La Clinica Pediatrica (Arch.), f. 10, 1928.
G. Brouwer. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 19 dic. 1925.
R. Priesel. Zeitschr. f. Kinderheilk., B 47, H. 1, 1929.
Glauzmann. Schweiz. Med. Woch., 57, 1927.
v. Pirquet. Wien. Klin. Woch., n. 3, 1929.

IV.

Clinica pediatrica della R. Università di Roma
Direttore: Prof. L. Spolverini

Contributo alla rinovaccinazione antidifterica

per il dott. Umberto Ferri, assistente.

Le prime ricerche, dimostranti la possibilità di conferire uno stato di immunità antitossica specifica e generale con l'impiego dell'anatossina difterica per via nasale, risalgono a due anni fa e furono eseguite da Castelli su animali da esperimento (cavia) e da Ramon e Zoeller sull'uomo. Successivamente i risultati di questi autori vennero confermati da Lesné, Marquezy, Lemaire e Monmignant, Salvioli, Bochini e Perfetti.

Ramon e Zoeller attribuiscono ai risultati, da essi ottenuti con l'anatossina per via nasale, un valore sopratutto scientifico e teorico in quanto permettono d'interpretare il meccanismo della immunizzazione spontanea negli individui che non ebbero mai a soffrire di difterite e che sarebbe perciò dovuta alla presenza occulta di bacilli difterici nelle prime vie aeree e conseguente assorbimento, attraverso la mucosa rinofaringea, di piccole quantità di tossina (la quale a contatto di questa mucosa subirebbe anche un'attenuazione del suo potere tossico) aventi potere antigene; fanno invece delle riserve sulla importanza pratica che potrà assumere questo metodo nel campo della profilassi antidifterica in rapporto specialmente col fatto che non è possibile stabilire la quantità di anatossina che si deve impiegare per ottenere, attraverso questa via, una salda immunità.

Infatti, anche cercando di favorire il contatto e l'azione dell'antigene sulla mucosa delle fosse nasali coll'istillare o meglio col polverizzare delle anatossine concentrate e glicerinate, una quantità più o meno considerevole della sostanza viene ad essere ingerita (è noto come per la via digerente l'anatossina si mostra inefficace a determinare l'immunità) od espulsa in parte dalle narici. Pertanto gli autori concludono che la rinovaccinazione oltre ad essere di tecnica meno precisa della vaccinazione sottocutanea è certamente meno economica di quest'ultima.

Gli altri autori sovracitati che in seguito hanno esperimentato questa rinovaccinazione praticandola, nella grande maggioranza dei casi, in bambini della seconda infanzia, si esprimono in modo nettamente più favore-

vole a riguardo della bontà e praticità di questo metodo di immunizzazione profilattica. Essi basano il loro giudizio non solo sulla elevata percentuale delle immunizzazioni che ottennero in un periodo di tempo relativamente breve (da 30 a 60 giorni) e pressochè corrispondente a quello che si impiega con l'anatossina per via sottocutanea, ma perchè manca qualsiasi reazione generale o locale anche negli individui anatossi-reattivi (solo Bocchini cita un caso di un'infermiera che dopo aver manifestato un'intensa reazione di Schick — con infiltrazione notevole e vescicolazione nel punto inoculato e risentimento delle ghiandole regionali viciniori — presentò una violenta rinofaringite durante il trattamento vaccinale) e perchè il metodo è di tecnica semplicissima e può essere facilmente accettato anche dal gran pubblico che spesso si impressiona per le iniezioni di vaccino fatte a scopo profilattico. D'altronde Salvioli e Perfetti ritengono che il metodo non sia molto costoso. Salvioli per esempio pensa che il maggior dispendio di sostanza vaccinante che comporta questo metodo, in confronto a quello delle iniezioni sottocutanee, possa esser compensato in altro modo, ossia evitando di praticare le reazioni preventive di saggio: tanto la R. di Schick (essendo utile vaccinare anche i soggetti a Schick negativa per rafforzarne l'immunità alla difterite) che l'anatossireazione dello Zoeller (dato appunto che anche gli individui anatossi-reattivi non presentano in genere alcuna reazione col metodo nasale).

Sono state usate anatossine diverse (anatossine semplici o più o meno concentrate, glicerinate o no) e variando sia la quantità dell'antigene che veniva portato a contatto della mucosa rinofaringea che il ritmo delle istillazioni o delle polverizzazioni. Nel maggior numero dei casi è stato però seguito il concetto, dettato da Ramon e Zoeller a riguardo sopratutto dell'anatossi-vaccinazione per via sottocutanea, praticando due o tre cicli, distanziati da 10-15 giorni di riposo l'uno dall'altro, d'instillazioni o polverizzazioni nasali quotidiane o biquotidiane. Del resto il % delle immunizzazioni (valutate dalla scomparsa completa della r. di Schick) ottenute dagli autori non presenterebbe delle forti differenze neppure in rapporto alle frequenti variazioni nel modo con cui venne praticata la rinovaccinazione.

La negatività della Schick si sarebbe ottenuta dall'80-90 % dei casi secondo Perfetti fino al 98 % dei casi secondo Lesnè, Marquezy, ecc. e quindi in una percentuale che potrebbe ritenersi corrispondente a quella che si ha iniettando l'anatossina per via sottocutanea (Nasso 90,8 %; Lereboullet 94,45 %; Zingher 98 %, ecc.). Esiste tuttavia una profonda differenza nel significato di queste cifre percentuali poichè, mentre le prime si riferiscono complessivamente a poche centinaia di casi, quelle sul metodo delle iniezioni sottocutanee riguardano oramai migliaia e migliaia di osservazioni. Tale considerazione dimostra quanto sia ancora necessario estendere le ricerche sulla rinovaccinazione prima di poter emettere un giudizio sicuro e definitivo sulla sua efficacia nel campo della profilassi anti-difterica.

Delle varie anatossine impiegate da Salvioli per la via nasale, quelle più concentrate si sarebbero mostrate maggiormente attive tanto da aversi la scomparsa della R. di Schick in un periodo di tempo inferiore ad un mese e con un trattamento di pochi giorni (da 5 a 7) instillando una o due goccie al giorno di anatossina concentrata 20 volte. A parte i pochi casi trattati

da Salvioli con questa anatossina molto concentrata, in tutti gli altri casi la rinovaccinazione venne eseguita coll'impiego di quantità molto più rilevante di anatossina e mediante serie più numerose di instillazioni od insufflazioni. È facile comprendere come questo metodo di vaccinazione, nonostante la semplicità della tecnica, possa incontrare un ostacolo al suo generalizzarsi se, oltre ad un maggior consumo della sostanza vaccinante, sia veramente necessario ripetere numerose applicazioni su ogni singolo soggetto.

Intraprendendo nell'agosto dello scorso anno queste ricerche ho avuto precisamente l'intenzione di vedere quali risultati avrebbe potuto dare la rinovaccinazione variando e cercando di ridurre sensibilmente il numero delle applicazioni di anatossina. Nel corso degli esperimenti ho voluto, in qualche caso, praticare le polverizzazioni, invece che nel naso, direttamente nella gola dei bambini.

Queste ricerche — fatta eccezione per i gruppi 5° e 6° che si riferiscono a soggetti ricoverati nella Clinica di Roma — vennero eseguite su bambini del Brefotrofio di Milano.

La cernita dei soggetti recettivi alla difterite venne fatta praticando la R. di Schick su 178 bambini di cui:

N. 67 dall'età da 4 a 12 mesi col 46,2 % di Schick positive
» 71 » » 1 » 3 anni » 60,6 % » » »
» 40 » » 4 » 15(*) » » 15 % » » »

(*) (In grande prevalenza soggetti al disopra di 6 anni).

Nei nostri bambini la recettività alla difterite è risultata massima da 1 a 3 anni; però si presenta già molto elevata anche nei lattanti dai 4 ai 12 mesi. Questi nostri risultati ottenuti rispetto ai bambini da 4 mesi a 3 anni concordano con quelli della più recente e globale statistica americana che io riporto dal lavoro di Faberi:

Da 3 a 6 mesi Schick positive 30 %
» 6 » 12 » » » 60 %
» 1 » 3 anni » » 60 %
» 3 » 5 » » » 40 %.

I soggetti sottoposti alla rinovaccinazione presentavano quasi tutti delle reaz. di Schick molto intense.

Nel maggior numero di questi bambini l'intradermo con la tossina difterica venne ripetuta una sola volta, alla distanza di oltre due settimane dal termine del trattamento. Ponendoci in queste condizioni si poteva senz'altro escludere che la piccola quantità di tossina iniettata con la prima intradermo avesse avuto di per sè potere immunizzante. Infatti — a parte che non tutti sono d'accordo nel ritenere frequente questa eventualità — secondo Nasso, prima che una reazione di Schick fortemente positiva diventi negativa, occorrerebbero per lo meno 3-4 iniezioni intradermiche di tossina. Del resto ho voluto anche controllarlo direttamente su alcuni bambini che non vennero sottoposti alla vaccinazione:

	1ª Schick	2ª Schick (ripetuta 3 mesi dalla 1ª)
Serangeli T. a. 3	+ + +	+ + +
Grossi F.	+ + +	+ + +
Peruzzi	+ +	+ +
Frattici	+ + +	+ + +
Camastri R.	+ + +	+ + +

In tutti questi casi l'intensità della seconda Schick non era sensibilmente diversa dalla prima.

Però in alcuni dei soggetti, in cui la seconda Schick praticata dopo il trattamento vaccinante era rimasta positiva, si eseguì una terza intradermoreazione allo scopo di vedere se l'immunità avesse potuto stabilirsi a distanza maggiore di tempo. Questi casi, poichè tutti presentarono — pur avendo subito delle polverizzazioni di anatossina — positiva la Schick praticata per la terza volta, hanno evidente valore nel dimostrare quanto sia difficile che questa reazione possa scomparire ripetendola 2-3 volte nelle nostre condizioni; ossia praticandola alla distanza di 30-45 giorni l'una dall'altra e su soggetti fortemente recettivi alla tossina difterica.

Per la R. di Schick mi sono servito della tossina difterica secca dell'Istituto Sieroterapico Milanese, la quale veniva sciolta in soluzione fisiologica estemporaneamente ed in modo che 1/50 della D. M. M., impiegata per la intradermo, fosse contenuta in cc. 0,10 della soluzione. Anche l'anatossina adoperata per la vaccinazione ci è stata gentilmente fornita dal suddetto Istituto ed è quella stessa che trovasi ora in commercio. Si tratta precisamente di anatossina concentrata 10 volte ed addizionata con 1/3 di glicerina.

Nella maggior parte dei soggetti la sostanza venne finemente polverizzata mediante polverizzatore a pera di gomma; solo nei gruppi 5° e 6° ci servimmo del piccolo apparecchio aggiunto alle fiale dell'« *anatossi-vaccino antidifterico per via nasale* » messe in commercio dall'Istituto Sieroterapico e con quello l'anatossina veniva polverizzata soffiando attraverso il tubicino di gomma. Nei pochi casi riferiti nel gruppo 4° il secondo trattamento si fece mediante instillazioni col contagoccie. La polverizzazione nasale veniva sempre fatta in entrambe le narici, impiegando complessivamente cmc. 1,5 dell'anatossina. Il trattamento è stato quasi sempre (ad eccezione che nei bambini del gruppo 6° in cui si fece una serie ininterrotta di sette polverizzazioni a giorni alterni) eseguito seguendo il criterio di Ramon e Zoeller per la vaccinazione sottocutanea, ossia praticando le polverizzazioni in tre periodi alla distanza di 10-12 giorni l'uno dall'altro. Si è invece variato il numero delle applicazioni partendo da un minimo di 3 polverizzazioni (una ogni 12 giorni) come si è fatto nel 1° gruppo di bambini, fino a praticarne 18 in quelli del gruppo 5°. La polverizzazione sia nasale, sia direttamente in gola veniva sempre fatta poco dopo il pasto onde facilitare che l'anatossina rimanesse più a lungo a contatto della mucosa assorbente.

Gruppo I. — 3 polverizzazioni nasali alla distanza di 12 giorni l'una dall'altra (3 in toto).

Nome	Età	Condizioni	R. di Schick		
			Prima	35 giorni dopo il trattamento	60 giorni dopo il trattamento
1. Villanova C. . . .	mesi 18	Sano	+++	+++	
2. Gianni E.	anni 2	Id.	+++	+++	
3. Savini S.	mesi 20	Id.	+++	++	
4. Donato A. M. . . .	anni 2	Id.	+++	+	+
5. Toppi G. P. . . .	anni 3	Morbo di Barlow	+++	++	
6. Patti T.	anni 3	Sano	+++	—	
7. Paccorighi Br. . .	anni 3	Id.	+++	++	
8. Piccilli E.	anni 2	Id.	+++	—	
9. Aicardi G.	anni 2	Id.	+++	+	

Gruppo II. — 3 cicli di due polverizzazioni nasali (una al giorno per due giorni consecutivi), alla distanza di 10 giorni l'uno dall'altro (6 polverizzazioni in toto).

Nome	Età	Condizioni	R. di Schick		
			Prima	35 giorni dopo il trattamento	60 giorni dopo il trattamento
10. Pianezza V. . . .	mesi 5	Normale	++	+	
11. Osti T.	mesi 5	Cistite durante il trattamento	+++	++	++
12. Duili V.	mesi 5	Normale	++	+	
13. Rossi M.	mesi 11	Id.	+++	—	
14. Farina V.	anni 7	Id.	++	+	+
15. Oddini I.	anni 7	Id.	+++	+++	+++
16. Morini M.	anni 14	Id.	++	—	
17. Costa A.	anni 5	Id.	++	—	
18. Prandi F.	mesi 16	Atrofico rachitico	+++	++	
19. Olivella G. . . .	anni 2	Polmonite pochi gg. dopo il trattamento	+++	+++	+++
20. Bossi S.	anni 4	Sana	+++	+++	
21. Belger G.	mesi 18	epilettico	+++	—	

Gruppo III. — 3 cicli di 3 polverizzazioni (una al giorno per tre giorni consecutivi) alla distanza di 10 giorni l'uno dall'altro (9 in toto).

Nome	Età	Condizioni	R. di Schick		
			Prima	35 giorni dopo il trattamento	60 giorni dopo il trattamento
22. Alastri G.	anni 3	Sano	+++	—	
23. Mandrini R. . . .	mesi 14	Atrofico	+++	—	
24. Mandorli E. . . .	anni 2	Ipotrofico	+++	+++	
25. Carovingi G. . . .	anni 2	Sano	+++	++	++
26. Targhetti	anni 3	Id.	+++	—	
27. Giardi L.	anni 2	Rachitico	+++	—	
28. Gibroni V. . . .	anni 2	Sano	+++	++	
29. Menzini A. . . .	anni 1	Ipotrofico	+++	++	
30. Giulietti M. . . .	mesi 5	Normale	+++	—	
31. Faccini M. . . .	mesi 5	Id.	+++	++	
32. Imbimbo I. . . .	mesi 6	Id.	++	—	

GRUPPO IV. — 2 cicli di instillazioni (due al giorno per 3 giorni consecutivi) alla distanza di 10 giorni l'uno dall'altro (12 in toto) su bambini dei gruppi precedenti che risultavano non immunizzati.

Nome	R. di Schick	
	Dopo il primo trattamento	15 giorni dopo il secondo trattamento
Villanova	+++	+++
Gianni	+++	+
Savini	++	—
Toppi	++	++
Paccorighi	++	+
Aicardi	+	+
Prandi	++	++
Bossi	+++	+++
Menzini	++	+

GRUPPO V. — 3 cicli di polverizzazioni bigiornaliere per 3 giorni consecutivi alla distanza di 12 giorni l'uno dall'altro (18 in toto).

Nome	Età	Condizioni	R. di Schick	
			Prima del trattamento	30 giorni dopo il trattamento
33. Rogai N.	mesi 21	Convalesc. di polmonite	++	++
34. Rogai T.	mesi 21	Convalesc. di bronchite grippale	++	+
35. Esperia	mesi 20	Ipotrofica	++	—
36. Gigante V.	mesi 17	Convalesc. di bronchite	++	—
37. Spalloni		Id.	++	++
38. Granata A.		Eredoluetico	++	—

GRUPPO VI. — 7 polverizzazioni nasali a giorni alterni (7 in toto).

Nome	Età	Condizioni	R. di Schick		
			Prima	15 giorni dopo il trattamento	60 giorni dopo il trattamento
39. Tommasini	—	Convalesc. di bronco-polmonite	+++	+++	+++
40. Peruzzini	anni 6	Convalesc. pleurite tbc.	+++	+++	++
41. Ferrazzo	mesi 15	Convalesc. morbillo	+++	+++	+++
42. Venturi	mesi 15	Id.	++	++	++
43. Duca	anni 3	Id.	++	—	—
44. Paulizzi	mesi 14	Ipotrofico	+++	++	++
45. Stanzani	mesi 10	Convalesc. di bronchite	+++	+++	+++
46. Di Blasi	mesi 18	Id.	+++	+++	+++

GRUPPO VII. — 3 cicli di 3 polverizzazioni (una al giorno per 3 giorni consecutivi) direttamente nella gola alla distanza di 10 giorni l'uno dall'altro (9 in toto).

Nome	Età	Condizioni	R. di Schick	
			Prima	30 giorni dopo il trattamento
47. Pirovano	mesi 5	Normale	++	+
48. Mannati C. M. . .	mesi 6	Id.	+++	—
49. Fornati C.	mesi 7	Id.	++	—
50. Forini A.	mesi 6	Id.	++	—
51. Carisi E.	mesi 5	Id.	++	—
52. Enani D.	mesi 6	Id.	++	—
53. Gerinelli C. . . .	mesi 6	Id.	++	+

Cominciando col prendere in esame i risultati ottenuti nei primi tre gruppi di bambini vaccinati si vede chiaramente che il % dei casi in cui si ebbe la negatività della Schick aumenta progressivamente in proporzione diretta col numero delle polverizzazioni praticate. Infatti dal 22,2 % di Schick negative ottenute nel I° gruppo si sale al 33,3 % nel II° arrivando fino al 54,5 % nel III° gruppo.

La percentuale di immunizzazioni complete limitate a 54,5% ottenute colle 9 polverizzazioni applicate nelle nostre condizioni e con un consumo complessivo di cmc. 13/16 della nostra anatossina, dimostra che un trattamento di questo genere deve considerarsi insufficiente e non può essere quindi impiegato su larga scala quando si tratti di profilassare i soggetti nettamente e fortemente recettivi alla tossina difterica.

Se invece consideriamo il fatto che anche in molti casi del primo gruppo, trattati con tre sole polverizzazioni, si ebbe una netta attenuazione della Schick e quindi un sensibile aumento del potere antitossico dell'organismo, è logico dedurne che il metodo della rinovaccinazione limitato ad un esiguo numero di polverizzazioni e ad una relativamente scarsa quantità di anatossina, può trovare una più logica e più pratica applicazione sopratutto quando ci si trova nella necessità di rinsaldare uno stato di immunità già esistente (Schick negativa); come sarebbe per esempio nel caso (considerato dallo stesso Salvioli) di bambini esposti al contagio o malati di morbillo, affezione che suole rendere temporaneamente positiva una Schick che era in antecedenza negativa.

Nel gruppo IV sono riportati dei bambini appartenenti ai tre gruppi precedenti, i quali avendo presentata positiva la intradermoreazione 35 giorni dalla fine del primo trattamento, vennero nuovamente sottoposti a due cicli di instillazioni nasali fatte col contagoccie (complessivamente 12 instillazioni ed impiegando per ognuna cmc. 1 della nostra anatossina). Su questi 9 soggetti, in uno soltanto si ebbe la scomparsa ed in 3 casi l'attenuazione della Schick praticata 15 giorni dopo l'ultima instillazione. Tale risultato oltre ad indicarci che la rinovaccinazione eseguita mediante le in-

stillazioni offre minori probabilità di riuscita di quella con le polverizzazioni, serve anche a dimostrare che il primo trattamento non poteva determinare — pur lasciando trascorrere un maggior periodo di tempo — un % sensibilmente più elevato di Schick negative.

Nel gruppo V, in cui sono state praticate 18 polverizzazioni (coll'impiego complessivo di circa cmc. 30 dell'anatossina per ogni soggetto e seguendo lo stesso ritmo come nel III gruppo, ma praticando nella giornata due polverizzazioni invece di una), si ebbe la negatività della Schick in 3 casi su 6. Pur facendo qualche riserva in base sia alla scarsità dei casi così trattati e sia in rapporto al fatto che tutti questi bambini dovevano forse trovarsi in condizioni poco favorevoli a reagire all'antigene vaccinante in quanto erano dei soggetti convalescenti di più o meno gravi malattie, dobbiamo constatare che i risultati ottenuti anche con questo più energico trattamento non sono certamente migliori di quelli avutisi sui bambini del III gruppo.

Nel gruppo VI ho voluto seguire la tecnica che consiglia l'Istituto Sieroterapico Milanese per l'uso del suo anatossivaccino antidifterico messo in commercio. Con questo sistema — invero abbastanza semplice e pratico — di eseguire una serie unica di polverizzazioni (una polverizzazione al giorno e ripetuta a giorni alterni) ed impiegando ogni volta dosi piuttosto generose (2 mc.) dell'anatossina, io ho avuto dei risultati inferiori a quelli ottenuti nei gruppi I e II. Tali risultati servono a dimostrare che — anche nel campo della rinovaccinazione — il sistema delle applicazioni molto ravvicinate e continuate è meno utile di quello di cui le applicazioni si eseguiscono in 2-3 periodi alla distanza di 10-15 giorni l'uno dall'altro.

I bambini del VII gruppo hanno subito un trattamento corrispondente per numero, per ritmo delle applicazioni e per quantità dell'anatossina impiegata a quello dei bambini del gruppo III, ma insufflando l'antigene direttamente nella gola invece che nel naso. L'anatossina veniva insufflata nella gola del bambino mantenendo bene aperta la bocca con l'abbassalingua e mediante un polverizzatore a pera. Nonostante la polverizzazione venisse praticata quasi subito dopo la poppata non si ebbe mai ad osservare nè vomito, nè alcun altro disturbo. Tutti i sette casi si riferiscono a lattanti normali di 5-7 mesi; in cinque si ebbe la negatività completa e negli altri due una netta attenuazione della Schick.

Per quanto scarso il numero dei bambini trattati in questo modo, i risultati concordi ottenuti dimostrano che, a parità delle altre condizioni inerenti alla tecnica della vaccinazione, è più facile ottenere l'immunità per questa via che non per quella nasale. Il fatto offre un certo interesse e merita di essere più ampiamente confermato anche perchè non è molto semplice l'interpretarlo, se si considera che l'anatossina applicata direttamente sulla gola dovrebbe avere minori probabilità di rimanere in sito venendo più facilmente asportata dalla saliva e deglutita. Ci sembra invece possibile pensare che durante queste polverizzazioni, specialmente quando si eseguiscono (come nel caso nostro) su bambini molto piccoli i quali reagiscono energicamente con forti gridi, una certa quantità dell'antigene venga inspirata nell'albero respiratorio, la cui mucosa, come è oramai noto, ha un notevole potere di assorbimento.

Tanto con le applicazioni in gola, quanto con quelle nasali non ho mai visto insorgere la minima reazione vaccinica nè locale, nè generale; con ciò si riconferma sopratutto la perfetta innocuità della rinovaccinazione.

Peraltro devo concludere che i risultati della rinovaccinazione da me ottenuti non sono stati molto soddisfacenti e conducono ad ammettere che se si vuole aumentare le probabilità di produrre, attraverso la via nasale, la immunizzazione dei soggetti nettamente recettivi alla difterite, bisogna per lo meno elevare ancora di più il numero delle polverizzazioni con dispendio considerevole di anatossina.

E pertanto a questo metodo — a meno che sia possibile semplificarlo e renderlo anche più economico con l'impiego di anatossina molto più concentrata — non dovrebbe essere riservata una larga applicazione, nel senso di potere facilmente sostituire quello delle iniezioni sottocutanee nel campo della profilassi antidifterica.

Infatti lo stesso Zoeller, nella sua nuova e recentissima memoria, ritiene che la vaccinazione per via nasale (praticata in modo che ogni iniezione sottocutanea sia sostituita da una serie di instillazioni per otto giorni) potrebbe tutto al più trovare utile impiego soltanto o nei soggetti pusillanimi che si vogliano assolutamente sottrarre alle iniezioni od in quelli molto sensibili alle proteine difteriche (fortemente anatossi-reattivi); ed anche in questo caso quando, in seguito ad una reazione vaccinica insorta con la prima iniezione di anatossina, il soggetto od i parenti esitino a continuare il trattamento sottocutaneo.

RIASSUNTO.

I risultati delle ricerche, svolte su lattanti e su bambini dei primi anni di vita, fanno ritenere che il metodo della rinovaccinazione non potrà avere una larga applicazione nel campo della profilassi antidifterica, poichè implica per lo meno un dispendio di anatossina ed un numero considerevole di applicazioni. Migliori risultati si ottennero polverizzando l'anatossina direttamente nella gola invece che nel naso.

BIBLIOGRAFIA.

Castelli. Boll. Ist. Sier. Mil., fasc. IV, 1927.
Ramon e Zoeller. Compt. Rend. Soc. de Biol., n. 11, 1927.
Id. Id. La Presse Médicale, n. 69, 1927.
Lesné, Marquezy, Lemaire, Monmignant. Compt. Rend. Soc. Biol., n. 15, 1927.
Salvioli. La Pediatria, fasc. 13, 1928.
Bocchini. Ibid., fasc. 16, 1928.
Perfetti. Boll. Ist. Sier. Mil., fasc. IV, 1929.
Nasso. La Pediatria, fasc. XXI-XXIV, 1925.
Zoeller. La Presse Médicale, n. 53, 1929.
Faberi. Il Policlinico, Sez. pratica, 1929.

Roma, 1929 - Stab. Tip.-Lit. Armani di M. Courrier. V. Ascoli, dir. e resp.

Anno XXXVI Roma, 1° Dicembre 1929 Num. 12 (fine)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI PADOVA
Direttore: Prof. C. FRUGONI.

Ricerche sull'urobilinuria e sull'ipertensione portale.

Dott. GUIDO MELLI, aiuto e docente.

Gli studi sul ricambio della bilina, sul ciclo che essa compie nell'organismo, sulla sua genesi, come suoi prodotti da essa derivati, ed infine sul suo significato sia fisiologico che patologico, sono oltremodo numerosi. Non si può dire tuttavia che ogni punto della questione sia chiarito. Se è ormai pacifico, ed è merito precipuo delle Scuole italiane del Riva e dello Zoia, che la maggior o minor quantità di tale pigmento è sopratutto od esclusivamente in rapporto con la più o meno intensa emolisi, della quale quindi è il sintomo più prezioso, pur tuttavia molti dati ancora sono incerti e molti sconosciuti.

Mi sia permesso di rapidamente riassumere lo stato attuale delle nostre cognizioni. È ormai pacifico che stercobilina e urobilina non costituiscono che il solo identico pigmento: la bilina. E così anche è universalmente riconosciuto che nell'organismo non esiste bilina ma solamente il suo cromogeno, il bilogeno, che, appena emesso, dà luogo per ossidazione, all'aria ed alla luce, alla bilina; bilina viene emessa normalmente in quantità assai notevole con le feci (recenti dosaggi fanno oscillare tale quantità in media intorno a mgr. 120-150 pro die, Terven-Greppi-Melli, ma il valore assoluto percentuale di queste cifre è discutibile); bilina è sempre contenuta in traccie nella bile e così pure in traccie minime nell'urina. Le diverse

frazioni di bilina possono per svariate cause morbose variare nella loro quantità e particolarmente nel senso di aumento; ma mentre è oggi senza obbiezioni e da tutti accettato che le modificazioni quantitative della stercobilina sono in precipuo od esclusivo rapporto con la quantità di pigmento ematico elaborato e quindi con la intensità dei fenomeni emolitici, assai più oscuro è il significato dell'aumento della bilina urinaria (urobilinuria) ciò tanto più, che malgrado le affermazioni contrarie, mi pare si possa ormai con sicurezza affermare che non sempre l'aumento dell'una frazione va d'accordo con il corrispondente aumento dell'altra. Su questo punto avremo occasione di ritornare più avanti.

Tornando all'urobilinuria, di cui più particolarmente ci occuperemo, diverse teorie sono state sostenute a sua spiegazione. La teoria renale, che ebbe a sostenitori principali Gilbert, Herscher, Loibe e che ammetteva l'origine della urobilina per trasformazione a livello del rene della bilirubina circolante, è ora completamente abbandonata. Nessun potere riducente del rene è stato dimostrato sulla bilirubina, e viceversa si è potuto constatare presenza di bilina in circolo in casi di urobilinuria. Non molto più attendibile pare oggi la teoria epatica. Il concetto dello Hayem della derivazione diretta intraepatica della bilina, dalla emoglobina, senza il passaggio intermedio per la bilirubina, è stato completamente abbandonato. Ed il recente tentativo del Fischler di rimettere in onore, su basi alquanto diverse questa antica dottrina, non ha trovato seguito. La teoria istiogena per la quale l'urobilina provverrebbe dalla bilirubina diffusa nel sistema circolatorio per riduzione esercitata dai tessuti è la più antica che tentò spiegare la genesi di questo pigmento, risalendo essa fino al Virchow. Abbandonata per un certo periodo di tempo fu rimessa in onore qualche anno fa ad opera particolarmente del Brulè e suoi collaboratori. Per questi AA. l'urobilinuria sarebbe un equivalente di ittero lieve. Di fronte ad un lieve stato di colemia i tessuti reagirebbero direttamente trasformando la bilirubina in urobilina. Soltanto in presenza di bilirubinemia cospicua questa sostanza passerebbe inalterata nelle urine, giacchè secondo la espressione degli AA. francesi « i tessuti resterebbero stupefatti » e perderebbero il loro potere riducente. Ma il concetto degli AA. mancando ogni prova diretta, si basa su di una serie di argomenti collaterali, che alla lor volta riposano sulla ammissione della genesi anepatocellulare del pigmento biliare (anch'essa lungi dall'essere provata). Anche il fatto che di essa teoria dovrebbe stare a base, ovverosia il rapporto tra bilirubinemia e urobilinuria, manca assai spesso, come hanno rilevato Greppi e De Micheli. E così la coincidenza tra urobilinuria ed emissione di acidi biliari è ben lungi dall'essere costante ed il significato del reperto di acidi biliari è troppo poco noto (assente come è spesso, anche in caso di ittero vero), perchè valore possa acquistare come criterio descriminativo. Del resto lo stesso Brulè non può negare la realtà dell'origine intestinale della bilina ed è costretto ad ammettere l'uno e l'altro meccanismo ad un tempo.

Ma oggi la quasi totalità degli autori ritiene per vera la sola genesi intestinale della bilina. Secondo questo concetto, la bilirubina viene deversata dal fegato nel tubo enterico e viene qui trasformata ad opera della flora batterica in bilina. Gli argomenti fondamentali su cui si appoggia tale teoria sono ben noti: mancanza di bilina nelle urine ogni qualvolta venga a-

mancare il pigmento biliare nell'intestino (occlusione del coledoco) o a fare difetto la flora batterica nell'intestino (nei neonati); dall'altra lo apparire della bilina appena s'inquini il tubo gastroenterico (nei poppanti non più alimentati al seno), o quando si introduca artificialmente bile in intestini in cui faceva difetto, (come nella classica esperienza di Fr. Müller che vide ricomparire uro e stercobilina in un soggetto, con occlusione totale del coledoco per introduzione di bile di maiale priva di bilina).

Ma mentre fino a qui non esiste quasi discordanza tra gli AA. in quanto tolte rare eccezioni tale genesi è da tutti ammessa e quindi per tutti è chiara l'origine della stercobilina, a questo punto s'inizia la divergenza di vedute, specie per quanto riguarda l'origine dell'urobilina. Alcuni Autori ritengono come è stato detto che la bilirubina passi nell'intestino e sia essa per opera della flora intestinale ridotta a bilina e come tale in parte eliminata con le feci, in parte forse maggiore riassorbita e riportata al fegato per la porta. Secondo tali Autori la cellula epatica rappresenterebbe un filtro impermeabile alla bilina, od in altre parole questa sostanza sarebbe arrestata dal fegato e qui subirebbe a seconda delle diverse vedute varia sorte. Per alcuni sarebbe semplicemente riversata tal quale attraverso la bile nell'intestino: si costituirebbe perciò un circolo chiuso fegato-intestino-fegato che sottrarrebbe così una parte notevole nel bilinogeno. Ma ad alcuni questa enunciazione non pare sufficientemente provata e ripugna d'altronde ammettere questo giro di cui apparirebbe incomprensibile la ragione biologica. E così altri ammettono che l'urobilina arrestata dal fegato venga nuovamente utilizzata servendo essa alla fabbricazione di nuova bilirubina. Concetto questo sostenuto dal Murri e strenuamente dal Vitali che cercò anche darvi appoggio sperimentale, con esperienze pur tuttavia non da tutti ritenute probative.

Altri infine si limitano a parlare in modo generico di un atto di fissazione o di distruzione dal fegato esercitato sul pigmento (Adler, Meyer-Betz). Per tutti questi AA. quindi urobilinuria sarebbe sinonimo di lesione epatica, dimostrando essa una insufficienza nella funzione d'arresto della cellula epatica. Per tutti viceversa resterebbe la quantità maggiore o minore di stercobilina in dipendenza della maggior o minor emolisi, ammettendo alcuni tra i due fatti rapporti quantitativi stretti e costanti, rapporti più vaghi ed indeterminati altri. Per alcuni la iperurobilinuria sarebbe in rapporto soltanto con le lesioni epatiche, per altri con queste ed anche con la massa totale della bilina. Quindi mentre per alcuni Autori iperurobilinuria significa solo insufficienza epatica, per altri non ha un significato univoco, ma può stare a testimonianza sia di una lesione epatica, sia di una iperemolisi, sia dell'uno fatto e dell'altro.

Resta con questi concetti poco chiara la genesi dell'urobilinuria fisiologica, per la quale questi Autori si limitano ad ammettere che il fegato pur deputato ad arrestare la bilina, ne lasci tuttavia transitare una piccola parte che andrebbe a costituire poi l'urobilinuria fisiologica. Questo concetto è però indubbiamente poco convincente. Ed è per questo e forse anche per dare maggiore e più sicuro valore alla corrispondenza tra quantità di bilina di emolisi, che lo Zoia ammette che la bilina formatasi a spese della bilirubina nell'intestino venga in quasi totalità eliminata con le feci, in quantità minima riassorbita e che questa transiti liberamente attraverso il

fegato dando luogo alla urobilinuria fisiologica. Per questo Autore non esisterebbe alcun rapporto tra urobilinuria e lesione epatica, e la eliminazione per le urine in abnorme quantità di questo pigmento rappresenterebbe soltanto uno stato di esagerata emolisi avendo il suo riscontro in un aumento proporzionale e quindi assai maggiore della bilina fecale.

La questione ha importanza notevole, pratica e dottrinaria, da un lato in quanto ad essa si ricongiungono molte delle questioni relative al così complesso e discusso capitolo sugli itteri, dall'altra in quanto per questa via ci viene dato di giudicare della maggiore o minore attendibilità dell'unico valido criterio che ci permetta di valutare l'emolisi. Quali le basi delle diverse vedute?

Noi considereremo poco quale sia la sorte ultima della bilina, sia o non sia essa arrestata dal fegato. Possiamo ricordare che il Riva e dopo di lui il Chiodera ne ammettevano la trasformazione ultima in urocromo che ritenevano un prodotto di ossidazione del bilinogeno, la cui trasformazione in vitro il Riva ritenne aver ottenuta. È d'altra parte vero che per molte considerazioni un rapporto tra l'urocromo e l'attività epatica, e più precisamente con i pigmenti biliari ed i loro derivati è assai probabile esista, ma tutto è oscuro intorno all'urocromo, dalla sua composizione, alla sua genesi; e l'ipotesi del Riva, per quanto degna di attenzione, non è per ora in alcun modo provabile.

Altri Autori ammettono che parte almeno della bilina non vada persa per l'economia dell'organismo, ma possa venire altrimenti utilizzata. Così Brugsch e Retzlaff ammettono l'assunzione da parte del midollo osseo di molecole di bilinogeno che verrebbero poi utilizzate per l'emoglobinogenesi. D'altra parte molti Autori ammettono e ne furono sostenitori da noi Murri e Vitali che l'urobilina arrestata dal fegato venga quivi ritrasformata in bilirubina. Vitali e Brugsch hanno anche tentato di dare alle loro vedute appoggio sperimentale ed hanno veduto aumento di bilirubina nella bile in seguito ad introduzione in circolo, in fegato isolato o nell'animale, di bilina. Ma lo Zoia pensa possa spiegarsi tale fenomeno per semplice azione emolitica (e quindi bilirubinogenetica) della bilina. E quindi anche questa trasformazione benchè ritenuta probabile da molti (Eppinger, Meyer-Betz, Adler) non può considerarsi dimostrata. Comunque è da tener presente la possibilità in ogni ricerca sperimentale, che parte dal bilinogeno penetrato in circolo evolva ulteriormente e per una via diversa che non la semplice eliminazione renale, e venga quindi così sottratto alle nostre indagini. Altri AA. ammettono pure una sottrazione alle nostre indagini di parte della bilina, ma in modo tutto affatto diverso. Come abbiamo già ricordato, alcuni ammettono che la bilina sottratta dal fegato al sangue portale sia da questo riversata tal quale nell'intestino. Così una porzione di bilina resterebbe immobilizzata e tolta alle indagini; ma a parte che non si comprenderebbe in alcun modo l'utilità per l'economia dell'organismo di questa specie di lavoro di Sisifo, a parte che questa concezione non poggia su di alcun reale dato di fatto, non mi pare che l'ammettere questa curiosa circolazione entero-epatica, sposterebbe in modo sensibile i termini della questione.

Infatti non è ammissibile che tale sottrazione alla sua sorte ultima, tale immobilizzazione di parte della bilina, possa essere definitiva; non si può

naturalmente in alcun modo ammettere che il destino ultimo, di sia pur piccola parte della bilina, sia la detta, che altrimenti col passare del tempo sempre maggiore ed in aumento indefinito sarebbe la massa di bilina espulsa con la bile: ciò che oltre ad essere inverosimile, non trova assolutamente riscontro nella realtà dei fatti. Quindi anche ammettendo questa ipotesi, di cui per verità non comprendo nè le basi obbiettive, nè il valore esplicativo, resterebbe sempre a delucidare cosa avviene della bilina una volta liberatasi dal labirinto entero-epatico. Ad ogni modo la questione della sorte ultima della bilina, per interessante che sia, non può al momento che essere oggetto d'ipotesi più o meno gratuite. Più utile quindi mi pare ammettere come fanno Meyer-Betz, Adler ed altri in modo generico un atto di fissazione o di distruzione del fegato sulla bilina.

Ma esisterà realmente tale azione? È questo il punto che particolarmente mi accingo a trattare. Lo nega uno tra i più competenti ed autorevoli cultori dell'argomento: lo Zoia.

Ammette questo Autore, come ho già ricordato, una teoria esclusivamente intestinale della bilina, la cui massima parte verrebbe espulsa con le feci. La minima aliquota assorbita transiterebbe senza ostacolo il fegato e sarebbe eliminata per il rene, andando a costituire l'urobilinuria fisiologica.

Quali i fatti in appoggio all'una e all'altra dottrina?

L'ammissione della funzione d'arresto del fegato verso la bilina urta principalmente contro una difficoltà: il trovare una spiegazione dell'urobilinuria fisiologica. Si ammette generalmente che parte della bilina e del sangue portale possa sfuggire all'azione delle cellule epatiche. Ma come? Bisogna riconoscere che l'ammettere, come si fa comunemente che un organo deputato ad esplicare una determinata funzione, pur essendo perfettamente idoneo ad essa ed in perfetta efficienza, per nulla sovraccaricato di lavoro, pur tuttavia non la esplichi mai totalmente, ovverosia arresti sì la quasi totalità della bilina, ma in qualunque quantità apportata, ne lasci poi sfuggire quotidianamente una piccolissima aliquota; una ammissione di questo genere non può a meno di ripugnare.

Forse per ovviare a tale ostacolo fu formulata la dottrina dello Zoia, che certo di tale fisiologica urobilinuria rende facilmente ragione. Non altrettanto per l'iperbilinuria patologica. Non mi sembra si possa infatti in alcun modo disconoscere rapporti stretti e costanti, quasi immancabili, tra bilinuria e lesioni epatiche. È vero che con notevole frequenza la Clinica dimostra casi di urobilinuria in cui nulla ci autorizza ad affermare una sofferenza epatica, ma ciò non mi pare possa valere come argomento in contrario, in quanto se anche esiste una urobilinuria d'origine epatica, è indispensabile ammetterne anche una di origine emolitica. E se è stato affermato in alcuni casi anche la constatazione del fatto inverso, ossia di lesione epatica senza urobilinuria, il solo fatto che tali casi siano citati dimostra quanto siano rari e che il contrario costituisca la regola. Non va dimenticato d'altronde che non è necessario che in ogni stato di sofferenza epatica tutte le funzioni dell'organo siano compromesse: anzi di regola ciò non è, e nell'insufficienza epatica da tutti è oggi ammessa la lesione prevalente ora dell'una o dell'altra attività. Che la coincidenza così frequente tra urobilinuria ed insufficienza epatica, debba essere puramente casuale ci sembrerebbe veramente assai strano, se pure è vero quanto il Greppi afferma, che coin-

cidenza non significa senz'altro relazione causale e se pure anche è vero che molto spesso le malattie epatiche sono anche malattie a tendenza emolitica e che quindi attraverso l'iperemolisi potrebbe trovar ragione l'iperbilinuria, bisognerebbe allora ammettere come costante ed assoluto un rapporto, un parallelismo quantitativo, tra stercobilina ed urobilina. Ora questo rapporto che di tale modo di vedere dovrebbe costituire la *conditio sine qua non* se è spesso vero, non infrequentemente viceversa si dimostra in modo assoluto ed indiscutibile assente. Esistono casi in cui è dato osservare una assoluta dissociazione tra bilina fecale ed urinaria. Brillanti osservazioni di questo genere dobbiamo al Ceconi. Adler ha potuto recentemente raccogliere tutta una serie di malati presentanti alterazioni epatiche in cui vi era sì una aumentata eliminazione di bilina per via intestinale, ma tale aumento non era assolutamente proporzionale a quello molto più cospicuo della urobilina, con un divario tale da non poter in alcun modo ammettere un semplice rapporto quantitativo fra i due fenomeni. Esempi analoghi porta il Terwen. E recentemente Greppi, nella Clinica dello Zoia, ha notato in un caso di « epatomegalia cronica a tendenza cirrotica » eliminazioni quotidiane di mgr. 45 di urobilina contro 155 delle feci (dosaggio secondo la tecnica di Terwen). (Si noti che in soggetti normali secondo Terwen e ricorrendo alla sua tecnica di dosaggio, si può con molta approssimazione calcolare in media a 150 mgr. giornalieri la quantità di bilina fecale contro 2-3 decimilligrammi di bilina urinaria). Come si vede nei casi citati il divario fra le cifre era così enorme da non permettere il sussistere di alcun dubbio. Io stesso ho numerose volte creduto rilevare sconcordanze tra urobilina e stercobilina; l'ho potuto documentare in questi ultimi tempi da quando cioè ho potuto anch'io valermi della tecnica di valutazione quantitativa di recente introdotta dal Terwen. In un caso in cui la diagnosi clinica era di « pile-trombosi stenosante portale di antica data, con ascite periodicamente riformantesi », caso che io ho potuto seguire per molti mesi, costantemente la quantità di bilina fecale si aggirò dalle 150 alle 200 unità Terwen nelle 24 h., mentre l'urobilina era intorno alle 100 unità quitidiane. In questo malato per alcuni giorni la quantità di bilina urinaria eguagliava quasi quella fecale; viceversa nel liquido ascitico (che si riformava assai copioso in modo da dovere essere evacuato in quantità di 6-7 litri quasi settimanalmente) la bilina si dimostrò presente sempre in cifre assai moderate: la quantità per questa via quotidianamente eliminata poteva oscillare intorno alle 10-15 unità giornaliere.

Ed allora quali delle due ipotesi ammettere? Io ritengo sia difficile negare al fegato una funzione di arresto verso il bilinogeno (seguìto o meno da un'ulteriore elaborazione del pigmento), ma ritengo altresì sia indispensabile immaginare un'altra interpretazione per quanto riguarda l'urobilinuria fisiologica. Tale interpretazione io avevo già affacciata alcuni anni addietro immaginando che parte del bilinogeno riassorbito nell'intestino sfuggisse al controllo epatico sia per essere convogliato per collaterali portali direttamente alla cava saltando la barriera epatica, sia passando per quei ramuscoli portali che recenti studi anatomici hanno dimostrato continuarsi direttamente attraverso il parenchima del fegato, senza in esso capillarizzarsi, con ramuscoli sopraepatici e forse anche per le vie linfatiche.

Un'ipotesi símile era stata formulata parecchi anni prima dal Meyer-

Betz pensando egli a quella porzione di bilina riassorbita nel crasso e convogliata quindi per il plesso emorroidario inferiore all'infuori del fegato. Con questo modo di vedere troverebbero una spiegazione, per così dire extraepatica, alcune urobilinurie non dovute ad iperemolisi. Si potrebbe infatti pensare che in molte forme di cirrosi, di congestione epatica e simili, l'urobilinuria fosse dovuta non ad insufficienza della cellula epatica, ma ad attivazione del circolo collaterale portale. Notavo allora nella già citata pubblicazione che anche il normale ritmo di eliminazione della bilina (in maggior copia nelle urine eliminate di giorno e nel periodo digestivo, in confronto a quelle della notte e del digiuno) può trovare in queste vedute idonea spiegazione. È infatti nel periodo digestivo che il contenuto di urobilina nel sangue refluo dall'intestino deve essere più elevato, non solo, ma più alto il regime pressorio nel territorio portale, più elevata la resistenza opposta dal fegato per il contrarsi dei capillari portali (forse con la finalità di prolungare il contatto del sangue col parenchima epatico) quindi più facile anche lo sfuggire di parte della massa ematica per vie collaterali. Infine la curiosa capricciosità del reperto urobilinurico che, specie negli epato-pazienti, è a volte straordinariamente pronunciata, apparendo esso improvvisamente ed intensamente in una minzione per essere totalmente assente nella minzione immediatamente successiva, reperto che io allora segnalavo sotto il nome di *atassia urobilinurica*, non può sicuramente essere spiegato semplicemente da una iperemolisi, mentre in questi concetti trova facilmente la sua ragione.

Mi sembravano allora queste e mi paiono ancora oggi, ipotesi non ingiustificate.

Ma sia questa, che quella assai simile precedentemente formulata del Meyer-Betz hanno al loro passivo, come molte altre del resto, una grave tara: la loro assoluta ipoteticità; l'assenza di qualunque base sperimentale a loro sostegno. Anzi l'unica ricerca sperimentale in questo senso eseguita deponeva nettamente contro detto modo di vedere.

È questa l'osservazione del Fischler, che in animali operati di fistola di Eck, con esclusione totale del fegato dal circolo portale, non si notava per dato e fatto di questo intervento, urobilinuria alcuna. Io non ritengo tuttavia debba essere questa una valida prova: infatti è notorio che animali così trattati hanno brevissimo sopravvivenza, e d'altra parte è pure noto che il fegato escluso dal circolo portale non è sufficientemente irrorato in quanto non basta alla sua vitalità la sola circolazione arteriosa; infine l'intero organismo è sconvolto ed in condizioni ben lontane dalle fisiologiche per il gravissimo intervento subito. Voler rilevare in tali condizioni quale potrebbe essere il fisiologico svolgersi di una funzione, mi sembra assolutamente illusorio. Pertanto non mi è parso fuor di luogo riprendere sperimentalmente la questione.

Ecco le ricerche eseguite:

1°) Un cane bastardo di 15 Kg. viene operato di abboccatura latero-laterale della cava alla porta. L'operazione viene eseguita nel modo seguente: i due vasi messi a nudo sono avvicinati l'uno all'altro per una lunghezza di 7-9 cm. Profondamente nello spessore della parte vasale è eseguito un primo piano di sutura, avendosi grande attenzione di non far sanguinare il vaso. Compiuto questo primo atto, con un ago curvo portante un grosso

filo di seta si perfora due volte a tutto spessore la parete dei vasi in modo che il filo venga a trovarsi disposto nel senso della lunghezza nel lume dei due vasi. I due capi vengono tenuti fuori della ferita. Si procede ora ad un secondo piano di sutura intraparietale eseguito al di sopra del filo di seta su ricordato. Eseguito anche questo ed assicuratosi della sua tenuta, imprimendo al filo di seta infilato a tutto spessore, dei movimenti di va e vieni, si segano un po' alla volta le pareti dei due vasi così resi solidali. Dopo qualche minuto con un piccolo strappo e vincendo un'ultima piccola resistenza l'ansa del filo esce intera.

La comunicazione cava porta è aperta, ma il circolo epatico non è per nulla disturbato (1). Il sangue refluo dall'intestino può ora passare sia per il fegato, sia per la cava evitando quest'organo e seguirà verosimilmente l'una o l'altra strada a seconda del regime pressorio vigente nei due tronchi venosi. Vorrei dire che con questo intervento si sono solamente esagerate, ma non alterate le condizioni normali del circolo portale. Si è insomma praticato una fistola di Eck senza esclusione e quindi senza danno per il fegato. Superato il trauma operatorio l'animale si riprese completamente, riconquistando stato di perfetta salute in capo a 15 giorni circa. Lasciati passare altri 45 giorni (due mesi circa dall'intervento) per essere sicuro di potere escludere ogni influenza del trauma operatorio, l'animale, in condizioni di salute perfettissime, fu sottoposto alle ricerche progettate, e che nelle tabelle seguenti sono raffrontate alle identiche ricerche condotte prima dell'intervento operativo. Feci ed urine furono raccolte separatamente essendo tenuto l'animale in apposita gabbia da ricambio. Il vitto fu rigorosamente lo stesso per tutta la durata dei due periodi di esperienze e somministrato ad ore fisse, due volte al giorno, avendosi cura fosse tutto al momento consumato. L'acqua fu lasciata a volontà. Il dosaggio della bilina fu eseguito secondo la tecnica del Terwen. Le urine raccolte di 4 in 4 ore ed il dosaggio eseguito ora sulle urine totali delle 24 h., ora sulle singole frazioni. Per le feci il dosaggio fu eseguito ogni tre giorni sulla massa fecale totale, conservata al buio con aggiunta di acido salicilico.

GIORNO	PRIMA		DOPO	
	UROBILINA	STERCOBILINA	UROBILINA	STERCOBILINA
	eliminate nelle 24 h		eliminate nelle 24 h	
1°	1	92	9	90
2°	1,5	100	18	85
3°	3	87	13	83
4°	1	95	11	88
5°	2	90	9	91
6°	1,5	107	10	99

(1) Questo difficile atto operativo mi fu con altissima cortesia e grande perizia eseguito dal prof. Attilio Ciminata, allora aiuto nella R. Clinica Chirurgica di Padova, ora in quella di Torino. Per la sua valida collaborazione gli ripeto qui il più vivo ringraziamento.

La quantità di bilina è espressa in unità Terwen

ORE	PRIMA		DOPO	
	BILINA UNITA cc.	QUANTITÀ URINE T. ‰	QUANTITÀ URINE cc.	BILINA UNITA T. ‰
4	35	1	40	15
8	60	2,5	81	18
12	150	4,5	130	22
16	95	3	100	15
20	155	5	160	27
24	45	1	40	13

I pasti sono somministrati alle ore 8 e alle ore 16.

Dai reperti sopra riportati è facile vedere quanto segue: l'apertura di una comunicazione diretta porta-cava ha portato con sè notevole e sicuro aumento della eliminazione quotidiana della bilina. Tale eliminazione segue in modo abbastanza chiaro un ritmo orario con massima nel periodo digestivo. Questa aumentata urobilinuria non ha influito in modo rilevabile sulla quantità di bilina fecale. Mi sembra non siano necessari lunghi commenti: lesioni epatiche non se ne possono in alcun modo ammettere; aumento di emolisi non vi è alcuna ragione che la faccia ritener probabile e d'altra parte la esclude l'invariato reperto della bilina totale, l'esame ematologico, le eccellenti condizioni dell'animale ed il suo perfetto stato di salute escludono altresì ogni forma morbosa. Unica diversità dalla norma nell'organismo dell'animale in esperimento, la possibilità per una parte del sangue refluo dall'intestino di sfuggire al controllo epatico. Se per questo fatto interviene urobilinuria non mi pare possibile altra interpretazione se non che tale porzione ematica fosse carica di bilina e che su di essa non si sia potuta esercitare la funzione di arresto che il fegato evidentemente di norma esercita. I quali due fatti io ritengo chiaramente e definitivamente provati. La distribuzione oraria della eliminazione urobilinurica mi sembra confermare quanto più su ho esposto sulla influenza degli sbalzi pressori nel territorio portale. Io ritengo infatti che l'intervento da me immaginato non abbia per nulla modificato il normale ricambio nell'organismo dell'animale, e soltanto abbia valso a rendere più cospicuo e quindi più manifesta e facilmente apprezzabile in una parola ad esagerare e non a modificare la urobilinuria fisiologica. (L'animale fu sacrificato in istato di perfetta salute a circa 6 mesi dall'intervento. All'autopsia nulla di notevole a carico del fegato che si dimostrò assolutamente normale e così pure nessuna alterazione a carico di alcun organo e sistema. Tra cava e porta permaneva larga e beante una fistola lineare di circa 6 cm.).

In un secondo gruppo di esperienze mi sono proposto di vedere se ostacoli apportati direttamente al circolo portale fossero capaci di portarmi a risultati analoghi.

Per tale scopo si procedette come segue: ad un cane di 14 Kg. fu messa a nudo ed isolata la porta subito sotto l'ilo epatico. Intorno al tronco venoso fu passato un sottile nastro di seta imbevuto di olio gomenolato (un nastro anzichè un filo per non ledere la vena) che venne annodato e stretto

modicamente intorno al vaso in modo che provocasse in esso una cospicua stenosi, tale da ridurre il calibro del vaso approssimativamente come quello di una comune matita. L'operazione fu praticata con le più rigorose e minuziose cautele di asepsi per evitare interferenze successive. Narcosi morfioeterea. Seguito operatorio discreto. L'animale stenta a riprendersi e per parecchi giorni assume svogliatamente scarso cibo. Tuttavia in capo a 20 giorni circa, la ferita operatoria è chiusa (salvo un punto suppurato) e l'animale benchè piuttosto depresso riprende condizioni di vita normale. In tale stato resta per una ventina di giorni circa, poi comincia a decadere e circa 50-60 giorni dopo l'intervento, fortemente dimagrito, apatico, svogliato nel prendere il cibo, viene sacrificato.

All'autopsia si notò stenosi portale come si è detto, al disotto della legatura tutti i vasi erano notevolmente iniettati e congesti. Tale si presentava anche quasi tutto il tenue; la milza grossa, molle e repleta di sangue. Reni lievemente congesti. Mucose intestinali e gastrica tumida, edematosa. Discreto sviluppo venoso a carico precisamente del cardias e dell'esofago. Qua e là sulla mucosa esofagea qualche lieve suffusione emorragica. Il fegato era ischemico, pallido, sembrava alquanto rimpicciolito. Non formazione di trombi al livello del laccio. L'animale fu tenuto in osservazione per 6 giorni prima ed altrettanti dopo l'intervento (dal 22° al 27° giorno dell'operazione). Le ricerche furono identiche a quelle eseguite nel caso precedente. Ecco i risultati:

GIORNO	PRIMA UROBILINA (eliminate nelle 24 h)	PRIMA STERCOBILINA (eliminate nelle 24 h)	DOPO UROBILINA (eliminate nelle 24 h)	DOPO STERCOBILINA (eliminate nelle 24 h)
1°	1	81	3	80
2°	1	77	5	92
3°	1,5	89	7	93
4°	2	75	4	89
5°	1	81	5	88
6°	1	87	5	80

La quantità di bilina è espressa in unità di Terwen.

ORE	PRIMA QUANTITÀ URINE cc.	PRIMA BILINA UNITA T. ‰	DOPO QUANTITÀ URINE cc.	DOPO BILINA UNITA T. ‰
4	55	1	50	3
8	60	1	45	4
12	170	1,5	75	12
16	100	1	50	1
20	200	1	100	16
24	35	1	80	3

Le cifre riportate rappresentano la media di due giorni di determinazioni. I pasti furono somministrati alle ore 8 e 16. Anche in questo secondo caso, se pure meno cospicuo è tuttavia evidente una aumentata urobilinuria, ed anche qui il suo ritmo di eliminazione ricorda assai da vicino quello normale.

Sono però assai cospicui ed improvvisi gli sbalzi nel contenuto urobilinurico dei diversi campioni di urina, di quanto non si abbia nell'animale normale ed anche di quanto non si sia osservato nell'esperienza precedente.

Devo aggiungere che il medesimo atto operativo (stenosi portale) fu ripetuto su altri 4 cani con identiche modalità tecniche. I reperti in dettaglio non vengono qui riferiti perchè incompleti e perchè il seguito operatorio non fu felice, avendo perduti tutti e quattro gli animali in tempi variabili dai 3 ai 16 giorni, prima cioè che avessi potuto espletare le ricerche stesse (1). Tuttavia alcuni dei reperti frammentari rilevati non furono sprovvisti d'interesse. Ad es. mi pare non inutile ricordare che nei due animali che sopravvissero più a lungo (12 e 16 giorni) il primo fu pure intensamente urobilinurico, il secondo non presentò urobilinuria apprezzabile, ma questa nel corso delle osservazioni comparve per tre volte intensissima e transitoria. Una sola volta durante queste tre *poussées* urobilinuriche fu eseguito il dosaggio della bilina stessa che fece ascendere la quantità dei pigmenti alla cifra notevole di 29 unità Terwen ‰ mentre le cifre medie normali in quegli stessi giorni (e prima dell'intervento operatorio) non raggiungevano o raggiungevano appena l'unità. Quanto alla durata di tali sprazzi urobilinurici pure non sono in grado per incompletezza di ricerche di fissarla con sicurezza. Posso tuttavia affermare che certamente non superavano le 4 ore, dato che tale era l'intervallo con cui venivano raccolte le urine, ma è possibile che fosse anche notevolmente più breve.

Infine degli altri due cani l'uno morì dopo 48 ore dall'intervento per peritonite e su di esso non fu dato compiere alcuna osservazione, l'altro morì in 4ª giornata verosimilmente per eccessiva stenosi portale. Quest'animale 24 ore dopo l'intervento era divenuto intensamente oligurico: si raccolsero non più di 100-150 cc. di urina nelle 24 ore e si trattava di un animale di 18 Kg. di peso. Tale urina presentava la più intensa urobilinuria che mai mi fu data riscontrare. Un dosaggio eseguito fece ascendere a ben 118 unità Terwen la quantità di bilina per litro e a 18 unità l'eliminazione quotidiana (delle 24 ore). Questa così cospicua eliminazione di bilina per via renale faceva logicamente supporre una corrispondente diminuzione del bilinogeno fecale, ma tale supposto non potè trovare conferma per il fatto che per instauratasi stipsi non si poterono più raccogliere feci dall'atto operatorio fino alla morte dell'animale.

Reperti non privi di significato e che chiaramente dimostrano pur essi come per solo dato e fatto della stenosi e consecutiva ipertensione portale si possano avere urobilinurie le più intense. Particolarmente interessante poi la curiosa saltuarietà alcune volte constatata dell'urobilinuria. Saltuarietà

(1) Le cause di morte degli animali furono varie e cioè parve imputabile ora una peritonite, ora un'occlusione eccessiva del tronco portale (reperto necroscopico di replezione enorme di tutti i vasi della metà posteriore del tronco con anemia straordinaria della metà anteriore), ora forse cooperò alla perdita degli animali la quantità eccessiva di morfina somministrata per la narcosi.

che fa perfetto riscontro con quanto io ho osservato in alcuni epato-pazienti e particolarmente in cirrotici, fenomeno da me già descritto parecchi anni or sono, sotto il nome di « Atassia urobilinurica ». Allora ad interpretare il curioso reperto io supponevo l'intervento di influssi nervosi o di improvvise crisi di debolezza circolatoria, in quanto nè si potevano supporre fatti emolitici così rapidamente insorgenti e dileguantisi, nè claudicazioni della funzionalità del fegato di norma sufficiente e tanto meno improvvise e fugaci resurrezioni di un organo gravemente leso. Supponevo altresì che tali influssi nervosi potessero agire nel senso di provocare brusche ed intense contrazioni dei capillari portali con conseguente e rapida attivazione del circolo collaterale e conseguente urobilinuria tanto cospicua quanto transitoria.

In altri casi supponevo che eguale risultato potesse essere dovuto ad una qualsiasi causa che innalzasse momentaneamente la pressione sovraepatica (per es. passeggera debolezza cardiaca) e venendo così a mancare o a diminuire la forza aspiratoria sovraepatica che costringe il sangue per la sua via normale, iperpressione propagantesi giù giù fino alla porta ed infine conseguente attivazione del circolo collaterale. Tentavo infine di spiegare perchè questi fatti siano solo in epatopazienti rilevabili supponendo che tali malati « siano sempre in stato di ipertensione portale non ancora sufficientemente elevata per produrre uno scarico anormale, ma tale però da rendere più labile la circolazione epatica e possibile quindi l'entrata in attività del circolo collaterale per cause incapaci di tale risultato negli individui normali ». Il qual meccanismo mi pare ancora oggi non solo il più verosimile, ma l'unico ammissibile per spiegare i ricordati fenomeni sia quelli spontanei testè ricordati, che i reperti sperimentali enunciati più su. È anche assai verosimile che il sistema anastomotico porto-renale così ben dimostrato da Gilbert e Villaret e che ha fisiologicamente tanto scarsa importanza, quanto grandissima ne ha in condizioni patologiche, giuochi una parte assai cospicua nella genesi di questi fenomeni e per l'immediata vicinanza e per la strettezza dei rapporti epato-renali che per esso si stabiliscono. È assai verosimile che tali vasi anastomotici si trovino già in istato di distensione, di sfiancamento per, sia pur saltuariamente compiuta, funzione vicaria e quindi più facile sia il loro rapido e cospicuo entrare in attività. Comunque mi pare non si potesse sperare dall'esperimento più chiara ed esplicita conferma a quanto avevo supposto anni addietro.

III) In un terzo gruppo di esperienze ci siamo preoccupati di aggredire il problema in altro modo. Ci siamo cioè chiesti se e quale influsso sarebbe per esercitare da questo punto di vista un'ostacolo apportato anzichè al circolo portale al circolo sopraepatico. La logicità di tale ricerche mi veniva suggerita da una serie di fatti che ravvicinati non possono, ci sembra, apparire privi di significato. È noto che le vene sopraepatiche imboccano ad angolo acuto la cava inferiore, e che il loro imbocco e d'altra parte tutto il loro decorso è sprovvisto di valvole: ora è evidente che tale disposizione anatomica debba facilitare grandemente il reflusso verso il fegato. Del resto già prima che molte particolarità anatomiche fossero note, Claude Bernard notava che se dopo legatura della porta si incide il parenchima epatico si ha egualmente deflusso abbondante di sangue venoso, sangue che evidentemente scorre contro corrente, come se in tal guisa si fosse riattivata la circolazione nell'organo.

Questa prima constatazione di Claude Bernard fu poi ripresa e grandemente ampliata da Gilbert e Villaret nel corso di lunghe e minuziose esperienze. Valendosi particolarmente dell'ingegnosa tecnica da loro ideata delle iniezioni di gelatina colorata nel fegato sopravivente di animali uccisi per dissanguamento, questi AA. poterono vedere la grande diversità di comportamento a seconda che l'iniezione è spinta nell'organo ancora vivente o quando in esso la morte è già intervenuta. E queste constatazioni ravvicinate ad altre interessanti di Fr. Franck, indussero gli AA. ad ammettere una parte non indifferente nella propulsione del sangue ad una funzione attiva propria del parenchima epatico, che viene così ad assurgere alla dignità di una funzione nuova: non più solamente quella di serbatoio sanguigno di riserva del cuore ma di vera e propria pompa aspirante e premente autonoma e sussidiaria del centro circolatorio. Che questa dinamica epatica sia riferibile ad uno spasmo venoso, all'elasticità del tessuto epatico, alla contrattilità degli elementi suoi propri o ancora a movimenti dei capillari (la contrattilità dei capillari portali è stata già da lungo tempo affermata - Stolnikow) è problema ancora da risolversi. Ma ciò che sicuramente è provato si è la possibilità di un intervento del fegato nel regolare la circolazione e ciò che a noi più interessa, non solo nella sua direzione ordinaria, ma anche, al bisogno, contro corrente.

D'altra parte Gilbert ha spesso sostenuto che basta un lieve intralcio del circolo sopraepatico per provocare attraverso ingorgo del fegato replezione del sistema portale, ed allo stesso Gilbert si deve l'affermazione che i sintomi più evidenti della stasi sopraepatica sono quelli dell'ipertensione portale. Ancora Gilbert e Villaret hanno descritte epatalgie in corso di asma bronchiale, Pouliot nella tubercolosi polmonare e Moncorgé in stati congestizi del polmone. D'altra parte è noto quanto frequentemente sia stata segnalata urobilinuria nel corso della pneumonite, urobilinuria che spesso si è spiegata con la trasformazione diretta nel parenchima polmonare della emoglobina stravasata in bilina. Ma questa interpretazione è puramente gratuita e si può ad essa facilmente obbiettare: 1) che non è per niente provata la possibilità della trasformazione diretta ad opera dei tessuti dell'emoglobina in bilina e che anzi molte considerazioni la fanno ritenere men che probabile; 2) che assai spesso l'essudazione ematica negli alveoli non è che modesta, specie in certi stadi della polmonite, mentre l'urobilinuria è già cospicua; 3) che stravasi sanguigni di ben altra imponenza sia nelle cavità interne che nello stesso albero respiratorio (emottisi nei tubercolosi) non si accompagnano per niente ad urobilinuria.

Queste furono le considerazioni che mi indussero ad ammettere, nel già più volte citato mio lavoro, anche per queste urobilinurie la medesima genesi, attraverso cioè ad attivazione del circolo collaterale portale per maggior ingorgo del sistema venoso propagato giù giù dall'albero respiratorio (nel quale il sangue incontra maggior resistenza) fino alla porta. Non è nemmeno improbabile che una parte non indifferente in questa propagazione dell'ipertensione dall'albero respiratorio fino al sistema portale, sia sostenuta da quelle anastomosi porto-polmonare messe in evidenza da Gilbert e Villaret e che costituiscono quasi una scorciatoja tra i territori portale e polmonare. Ed un altro meccanismo ancora è verosimile debba intervenire in questi casi ed è esso rappresentato dalla diminuita ventosazione pleurica.

Infatti non vanno dimenticate le peculiari caratteristiche della circolazione epatica che è assicurata oltrechè dalla già ricordata propulsione attiva epatica e molto più che dalla pressione portale (in media 5 mm. di Hg. - Villaret - e non di 18 ed anche 24 mm. come aveva sostenuto Rosapelly) dalla depressione sopraepatica (in media 7-8 mm. Hg), depressione a sua volta assicurata in gran parte dalla ventosazione pleurica.

Queste considerazioni mi indussero a cercare se si potevano ottenere modificazioni nel comportamento dell'urobilinuria attraverso pneumotorace D. ad alta tensione e rapidamente istituito.

Le manualità sono così banali che non meritano di essere ricordate. La pressione endopleurica veniva rapidamente ed in una sola seduta portata a +20+30. Le orine raccolte a cominciare da subito dopo l'intervento. Gli animali così trattati furono 5. Quattro volte su cinque nelle urine immediatamente successive all'intervento si constatò urobilinuria di grado modico, ma tuttavia sicuramente apprezzabile. Questa però in tutti gli animali ritornò con grande rapidità alla norma, talchè dopo un tempo variabile dalle 3 alle 12 ore non era più rilevabile alcun influsso dell'operazione eseguita.

Io non posso a meno tuttavia di ritenere che, in mancanza di ogni altra più idonea spiegazione, l'urobilinuria, sia pur lieve e transitoria rilevata, sia da ascrivere a stasi arrecata al circolo epatico e vorrei spiegare la scomparsa rapida dell'urobilinuria stessa coll'adattarsi di esso circolo alle nuove condizioni così bruscamente stabilitesi e coll'entrare in funzioni di forze di riserva (forse la già ricordata attività propria del fegato) che rendono inutile lo scarico per via collaterale del sangue portale, scarico in un primo momento verificatosi come primo meccanismo compensatorio.

Sta di fatto che se nel cane si istituisce pneumotorace ad identica o anche più alta tensione, ma lentamente attraverso un periodo di più giorni, urobilinuria non si manifesta, e d'altra parte la comparsa di urobilinuria io ho più volte ricercata nell'uomo all'atto dell'istituzione (naturalmente lentissima) di un pneumotorace terapeutico e non ho mai potuto rilevarla.

Dobbiamo però ancora domandarci perchè, sia pure in un solo caso su cinque, l'urobilinuria, malgrado la rapida formazione di un pneumotorace teso sia totalmente mancata. Ora non è nemmeno da dimenticarsi che sicuramente in questo campo fattori individuali giuocano una parte notevolissima. Anche nella spontanea patologia umana facilmente si può osservare che mentre alcuni soggetti di fronte a lesioni ancora limitate si trovano già in grado di non poter più sopperire alle necessità del circolo portale, talchè si ha la rapida formazione di ascite, che compare come sintoma precoce, essendo il malato ancora in condizioni generali eccellenti e tale potendo restare (nel caso di una cirrosi per es.) per mesi e mesi, altra volta compromissioni gravissime del circolo portale appaiono compensate perfettamente. Valga per tutti il caso del chirurgo G. E. Brewer che nel corso di intervento operatorio per multiple cisti d'echinococco del fegato si trovò nella necessità di legare la porta per dominare imponente infrenabile emorragia e che pure vide il malato non solo sopravvivere, ma ristabilirsi pressochè totalmente, di tanto evidentemente la stenosi portale da lungo tempo esistente aveva potuto in quel soggetto sviluppare il circolo collaterale. Egualmente il Queirolo segnala il caso di un soggetto deceduto in seguito ad una cirrosi « a rapidissimo decorso » che presentati i primi segni del male venne a morte

in meno di un mese, dimostrandosi al tavolo anatomico cirrosi di così alto grado da avere praticamente sezionata la via portale, cirrosi che sicuramente datava da molti mesi e che per lungo tempo era stata assolutamente muta, evidentemente per buon sviluppo del circolo collaterale. Egualmente io ho potuto osservare un caso di cancro-cirrosi del fegato a decorso clinico acutissimo (25 giorni circa) e con scarsa trasudazione ed in cui l'imponenza del reperto anatomico era tale da accertare che per lungo tempo una gravissima stenosi portale era decorsa totalmente muta. Totalmente muta, ove si eccettui una diarrea cronica che durava da ben due anni ed alla quale la necroscopia dimostrò la causa in un notevolissimo turgore di tutta la mucosa enterica, qua e là disseminata di suggellazioni emorragiche, con enorme sviluppo delle vene anastomotiche. Testimonianza ancor questa della lunga durata, della forma, della sua gravità, del buon compenso circolatorio. Io anzi ritengo verosimile che in molti casi, quando noi clinicamente parliamo di cirrosi a « decorso lento » o a « decorso rapido » in realtà ci troviamo di fronte a cirrosi ad eguale e non molto diversa rapidità di evoluzione, ma insorgenti in soggetti a circolo collaterale più o meno sviluppato e quindi più o meno atto alla funzione vicaria, e che pertanto la cirrosi stessa dia segni di sè più o meno precocemente.

Nei casi a così detto « rapido decorso » dovrebbe quindi precedere una fase di apparente salute con cospicua urobilinuria. Nel soggetto più su ricordato venuto a morte per cancro-cirrosi del fegato, questa fase verosimilmente vi fu. Potei infatti avere sott'occhio il modulo di un esame di urine dal malato fatto eseguire occasionalmente parecchi mesi prima dell'inizio apparente della malattia e dove era segnalata la presenza di notevole quantità di urobilina (urobilina + + +). Io penso dunque che i cirrotici possano venire a morte con due modalità diverse o per lo meno che, venendo essi a morte per il combinarsi di due fattori diversi, possa ora l'uno ora l'altro fattore prevalere, nel dare il quadro clinico terminale. E cioè possano quei malati in cui si ha buono sviluppo del circolo collaterale morire tardivamente per anepatia presentando essi il quadro della cirrosi a rapida evoluzione, mentre all'opposto in soggetti a circolo collaterale insufficiente domini il quadro e porti all'esito fatale di sindrome di ipertensione portale con tutte le complicanze (gastriche, intestinali, renali, spleniche, ascitiche, emorragiche, ecc.) che le fanno corteo.

Per tornare quindi alle ricerche sperimentali che qui ci occupano, mi pare non illogico pensare che la mancata iperbilinuria in uno degli animali in cui si è istituito rapido pneumotorace ad alta tensione, fosse imputabile a scarso sviluppo del circolo collaterale portale.

Non sono affermazioni queste bene inteso ma pure ipotesi tuttavia non completamente sprovviste di rispondenza nella realtà dei fatti, ipotesi che mi piace qui prospettare sia pure con ogni riserva.

Ed ancora un altro elemento di cui ho più volte rilevata l'importanza credo debba essere ritenuto nel debito conto nell'apprezzamento dell'urobilinuria ed è esso l'orto- e clino-statismo del soggetto in ricerca. Io con grande frequenza ho rilevato che soggetti non o appena urobilinurici lo divengono in modo manifesto e cospicuo con la stazione eretta. Potrebbe anzi questa essere la ragione della affermata fisiologica maggior urobilinuria diurna in confronto della notturna. Ma in casi patologici (ipertensione por-

tale, lesioni epatiche, principalmente cirrosi) il fenomeno si presenta a volte con ben altra evidenza e si può alcune volte assolutamente parlare di una urobilinuria orto-statica, così come si parla di una albuminuria orto-statica.

Del fenomeno curioso non ho trovato cenno nella letteratura. Solamente in una lettera privata indirizzatami anni addietro dal Falta e nella quale cortesemente mi forniva i richiesti schiarimenti sulle prove della funzionalità epatica da Lui proposte e che allora mi occupavano, incidentemente era detto essere opportuno tenere i pazienti a letto per la durata della ricerca onde evitar « l'urobilinuria ortostatica ». Debbo anzi a questa frase l'idea di occuparmi del fattore ortostatismo in rapporto all'urobilinuria. Ma l'osservazione del Falta non mi consta sia poi stata pubblicata. Essa presenta analogie con altra curiosa constatazione da me più volte rilevata e cioè che se la prova della glicosuria alimentare viene eseguita a malato alzato il numero dei risultati positivi è assai più forte che se viene eseguita ad ammalato a letto. In ricerche successive ho potuto constatare che in pazienti normali (almeno dal punto di vista epatico e portale) la quantità di glucosio che è necessaria somministrare onde vederlo ricomparire nelle orine, è di regola eguale ed a volte anche lievemente superiore se la prova viene eseguita in ortostatismo anzichè in clinostatismo. Ma viceversa se la ricerca viene eseguita in epatopazienti quasi sempre ed in modo manifesto è la glicosuria più facilmente provocabile e per ingestione di quantità minori di zucchero.

Questa constatazione, per me occasionale, al contrario della precedente, in successive ricerche bibliografiche mi si dimostrò non nuova nella letteratura, che già il fatto è stato segnalato da Loeper. Comunque essa mi richiamò altro fenomeno menzionato nella letteratura e comparente in ortostatismo e particolarmente o esclusivamente negli epatopazienti, ed è questo l'oliguria. L'oliguria ortostatica, così ben descritta e studiata da Gilbert e Villaret, è da questi AA. messa in relazione all'ipertensione portale che al solito attivando il circolo collaterale darebbe luogo da un lato per ingorgo dell'anastomosi porto-renali a risentimento renale, dall'altro per turgore della mucosa intestinale a difficoltato riassorbimento d'acqua, donde oliguria. Oliguria ortostatica di cui anzi Gilbert e Villaret fanno il più precoce e sensibile sintomo di ipertensione portale.

Dunque parecchie interferenze e possibilità varie nella valutazione dell'urobilinuria ma tutte dal più al meno ci riportano, l'abbiamo visto, alla sindrome di ipertensione portale. Di questa sindrome io ritengo l'urobilinuria uno dei sintomi più caratteristici costanti e precoci, se pur tuttavia non univoco, chè indubitatamente può avere anche altra genesi e significato.

Il considerare l'urobilinuria, almeno in molti casi, come espressione di ipertensione portale nel senso da noi esposto, equivale a considerare per definitivamente dimostrato ed acquisito il riassorbimento intestinale di una quantità tutt'altro che indifferente di bilina ed una funzione di arresto o di fissazione che dir si voglia, del parenchima epatico verso questo pigmento. Il che ci pare, in base alle ricerche suesposte, di essere ben autorizzati a fare.

E allora parecchie questioni si presentano: quale la quantità della bilina riassorbita nell'intestino ed arrestata dal fegato? Quale la sorte di questa porzione di bilina? È sottratta essa alle nostre indagini o meno; e nel

caso il suo rapporto quantitativo con la bilina, che escreta giunge alla nostra analisi, è costante? È essa in quantità sufficientemente notevoli da infirmare, dal punto di vista pratico, i nostri reperti?

Interrogativi a nessuno dei quali possiamo rispondere in via tassativa. Sulla sorte ultima del bilinogeno abbiamo già in altra parte del lavoro riportato le opinioni e le ricerche dei più autorevoli studiosi di quest'argomento. Non abbiamo nessuna indagine personale da riferire, il ripeterci quindi sarebbe ozioso. Solo se dovessimo esprimere una personale opinione riassuntiva, diremmo, che, tanto più ritenendo provato un atto di arresto del fegato verso il bilinogeno, e considerando d'altra parte inverosimile e per nulla provata la cosidetta circolazione enteroepatica della bilina, tanto più probabile ci appare che nelle diverse ipotesi degli studiosi su ricordati qualche fondamento di verità vi debba essere e che in parte almeno la bilina venga ulteriormente utilizzata nel complesso meccanismo dell'emoglobinogenesi.

Quanto alla quantità di bilina riassorbita ed arrestata dal fegato noi riteniamo debba essere notevole se così pronto ed immancabile l'effetto dell'attivarsi del circolo collaterale ma nulla sapremo dire circa il suo rapporto quantitativo con la stercobilina. Ed allora quale il valore del ricambio emoglobinico così come noi siamo solito a determinarlo? Noi pensiamo che dal punto di vista clinico tale valore debba uscire inalterato dalle nostre ricerche. Abbiamo visto infatti che anche negli animali da noi sottoposti ad esperienza, pur essendosi ottenute urobilinurie cospicue queste erano sempre pressochè trascurabili dal punto di vista pratico in confronto alla massa di stercobilina eliminata, che non presentava d'altra parte per dato e fatto dell'intervento variazioni rimarchevoli. D'altronde il valore pratico della valutazione della emolisi, quale noi l'eseguiamo, ha per sè il conforto di una così larga esperienza clinica da essere al di sopra di ogni discussione. Ma il valore pratico e clinico delle ricerche ha il suo valore relativo e di confronto. Chi volesse viceversa dalle cifre di bilina eliminata risalire in cifre assolute alla quantità di emoglobina distrutta (e fu tentato - Eppinger, Terwen, Lichtenstein) compirebbe errori sopra errori. Questo diciamo non solo per le eccezioni dottrinarie ora esposte, ma anche per quanto ci suggerisce la ormai larga pratica personale di tale genere di ricerche. Noi nell'eseguire determinazioni del ricambio emoglobinico, ci siamo, come tutti probabilmente coloro che tali indagini correntemente compiono, ci siamo mille volte riconfermati nell'opinione che non poche debbano essere le cause che interferiscono all'esattezza dei nostri risultati. Per esempio noi non abbiamo si può dire mai osservato anemie d'una certa intensità in cui l'indice emolitico non fosse marcatamente superiore all'unità e spesso in modo così cospicuo da garantirci di essere ben al di sopra di ogni causa di errore tecnico; e ciò anche quando tutti i dati clinici e di laboratorio concordavano nell'escudere in modo tassativo una anemia da iperemolisi. Questo fatto è del resto già stato prospettato da altri (Greppi). Altra volta, raramente tuttavia, siamo rimasti sorpresi dal lieve aumento dell'emolisi dalle nostre ricerche denunziato in confronto ai dati clinici ed ematologici. Mai viceversa abbiamo potuto osservare una diminuzione sicuramente affermabile dell'emolisi stessa. E non sono queste che alcune, se pure le più evidenti, delle apparenti incongruenze che abbiamo creduto rilevare. Sconcordanze delle quali nessuna di per sè presa è nè evidente, nè clamorosa, nessuna può di per sè avere valore

di prova provata, ma tutte ravvicinate l'acquistano innegabile, almeno nella mente di chi le ha quotidianamente osservate. E così a poco a poco ci siamo abituati a dar valore solamente alle forti e fortissime deviazioni dalla norma. In questi casi però valore altissimo e da nessun'altra ricerca sostituibile.

Ripetiamo quindi: significato clinico grandissimo ed indiscutibile al di sopra di ogni esperienza e ragionamento, ma interferenze numerose e nei dettagli cause d'errori non indifferenti, ma incapacità assoluta insita nel metodo di risalire alle cifre assolute di emolisi.

Conclusa così la esposizione delle ricerche eseguite e delle considerazioni da esse ispirateci ci sia permesso di ancora brevemente menzionare alcune osservazioni collaterali compiute nel corso delle ricerche stesse.

1) Degli animali operati nessuno presentò ascite. Questo che è sintoma così evidente e quasi immancabile nella ipertensione portale umana è viceversa sintomo di eccezione nella patologia sperimentale e particolarmente nel cane. Da più AA. questo fatto era già stato rilevato e messo in relazione con il buon sviluppo nel cane del circolo collaterale, circolo collaterale che costituisce nel cane, secondo l'espressione di Villaret, una vera auto-Talma. È verosimilmente questo buon sviluppo della rete venosa collaterale che rende il cane l'animale d'elezione per questo genere di esperienze. I miei reperti non possono che riconfermare quanto già nella letteratura è consacrato; notevole tuttavia che io non sia riuscito a provocare trasudazione peritoneale nemmeno in quell'animale morto in quarta giornata verosimilmente per eccessiva ed eccessivamente rapida strozzatura portale e di cui la già ricordata intensissima urobilinuria testimoniava dell'attività del circolo collaterale. Per inciso mi sia permesso rilevare che un reperto di questo genere non è comune, in quanto di regola gli animali che muoiono per brusca stenosi portale soccombono nelle primissime ore dell'intervento ed è assai raro e difficile mantenerli in vita per più giorni come a me casualmente si verificò.

2) Nell'uomo in ipertensione portale e quindi ascitico sono state descritte tutta una serie di alterazioni in relazione in gran parte al fenomeno trasudativo: *a*) alterazioni nel ricambio dei cloruri e secondo alcuni anche del sodio, alterazioni forse non senza importanza nella formazione dell'ascite e degli edemi dei cirrotici (Achard e Poisseau, Widal, Lémierre e Lévesque ecc.); *b*) una diminuzione del contenuto albuminico del siero (anemia sierosa di Gilbert e Garnier, Perrin, Lémierre e Lévesque), anemia sierosa per la maggioranza degli osservatori da ascriversi alle ripetute evacuazioni del liquido ascitico con consecutiva perdita di albumina, per altri invece dovuta a deficiente rifornimento dell'albumina stessa proprio per dato e fatto della ipertensione portale e dello stato così spesso concomitante di insufficienza epatica; *c*) caduta della pressione arteriosa (Villaret); *d*) caduta della pressione venosa periferica (Villaret).

Nei nostri animali ricerche sulla pressione venosa ed arteriosa non sono state eseguite. Nei cirrotici che ho potuto osservare, nel caso già ricordato di trombosi portale, nell'altro di cancro-cirrosi del fegato in tutti vi era ipotensione arteriosa. ed in quelli in cui fu ricercata anche venosa, ma la caduta dell'una e dell'altra cifra, non furono mai così cospicue da richiedere per la loro interpretazione l'intervento di particolari meccanismi, ma press'a poco consone alle condizioni generali sempre assai decadute dei soggetti in esame.

Il dosaggio dei cloruri nel sangue eseguito in due degli animali operati di stenosi portale e così pure il dosaggio refrattometrico dell'albumina del siero negli stessi animali diede risultati che possono rientrare nella norma. Infine la determinazione della forza oncotica del siero (forza oncotica che del contenuto in albumina, sali ecc. del siero dovrebbe rappresentare un dato riassuntivo) la determinazione della forza oncotica dunque eseguita secondo la tecnica di Govaerts (v. in proposito: Cori, *Riforma medica;* 1929) non dimostrò nei due medesimi animali alterazioni di sorta. La stessa ricerca eseguita in due cirrotici e nel già ricordato caso di cancro-cirrosi dette pure valori normali. Particolarmente può essere interessante il fatto che nella già più volte ricordata forma di trombosi obliterante portale, malgrado la lunghissima durata della forma e le frequentemente ripetute paracentesi, talchè circa un litro di trasudato veniva quotidianamente eliminato, malgrado tutto ciò dunque anche in questo caso la pressione oncotica si dimostrava normale e la normalità dell'indice refrattometrico del siero stava d'altra parte ad indicare che nessuna anemia sierosa era intervenuta.

3°) La splenomegalia fu reperto costante, imponente e precoce in tutti gli animali operati di stenosi portale. Anche nell'animale che si perdette a poco più di 48 ore dall'intervento, la splenomegalia aveva già avuto agio di instaurarsi in pieno. Reperto in pieno accordo con quanto è comunemente affermato nella letteratura. Invece, com'era da aspettarsi, nell'animale operato di fistola cava-porta nessuna alterazione splenica fu dato osservare.

4°) Nel quadro dell'ipertensione portale figura come elemento importantissimo una sintomatologia gastroenterica. Risulta essa principalmente dai seguenti elementi: emorragie gravi, emorragie occulte, diarrea, emorroidi. Negli animali da me operati non mi fu dato mai osservare nè il primo, nè il secondo, nè il quarto sintoma. Viceversa vidi instaurarsi diarrea più o meno cospicua in 3 su 5 degli animali in istato di ipertensione portale e più precisamente in quelli che sopravvissero più a lungo (12, 16 e 60 giorni). In quest'ultimo animale la diarrea si fece particolarmente intensa specie verso la cinquantesima giornata dall'intervento e rappresentò il fatto più saliente del quadro terminale. Al contrario come ho già ricordato il cane morto in quarta giornata con sindrome di occlusione portale presentò anzichè diarrea stipsi assoluta. Va però ricordato che l'animale profondamente depresso e svogliato, non assumeva quasi per nulla nè cibo, nè acqua. All'autopsia di tutti e cinque gli animali, anche di quelli che diarrea non presentarono, fu rilevato cospicuo edema della mucosa intestinale. Alcuna alterazione nè in vita nè al reperto autopsico fu data obbiettivare a carico dell'apparato digerente del cane operato di anastomosi porta-cava.

5°) Lo sviluppo della rete anastomotica collaterale fu in tutti cinque i medesimi animale manifesta ed evidente specie a carico dello stomaco e dell'esofago; viceversa a carico del retto. almeno ad una ispezione grossolana, non erano rilevabili che modeste alterazioni venose. Non furono istituite opportune ricerche intese a dimostrare lo sviluppo della rete porto-renale e porto-polmonare.

6°) Il più interessante gruppo sintomatologico della sindrome di ipertensione portale è però indubbiamente rappresentata dalle alterazioni del

l'urinazione. È particolarmente alla Scuola di Gilbert che dobbiamo la descrizione di questo complesso sintomatico. Sarebbe esso rappresentato da: *a)* l'opsiuria, ovverosia il ritardo della poliuria alimentare; *b)* l'oliguria da ingestione massiva di acqua. Secondo gli autori frncesi in alcuni soggetti in istato di ipertensione portale, non solo l'ingestione rapida di forte quantità d'acqua (ad es. 1/2 litro) non provoca come di norma poliuria, ma anzi in casi gravi può provocare evidente oliguria; *c)* oliguria ortostatica. Di questo sintoma ch'è spiegato dal suo nome stesso abbiamo già tenuto parola più su; *d)* anisuria; isuria. Tanto l'uno che l'altro sintomo rappresentano perturbazioni del normale ritmo di eliminazione urinaria (maggiore orinazione di giorno e nel periodo digestivo in confronto alla notte ed al digiuno). Nel primo caso si avrebbe una vera atassia dell'urinazione rappresentata da oscillazioni brusche ed imprevedibili della quantità oraria della urina. Nel secondo caso viceversa i tassi orari dell'urinazione sarebbero abnormemente eguali nei diversi periodi della giornata; *e)* oliguria; *f)* inversione del ritmo di colorazione urinaria. Si avrebbero cioè anzichè urine come di norma più cariche nel periodo notturno e nel digiuno in confronto alle urine del periodo digestivo e della veglia, un ritmo di colorazione più o meno alterato, o anche invertito. Ma questo per aver valore dovrebbe essere indipendente dalla quantità di urine, condizione questa che è assai difficile a verificarsi.

Di tutti questi diversi sintomi urinari ben pochi ci fu dato di sorprendere nei nostri animali; nessuno in quello operato di fistola porta-cava. Gli animali del secondo gruppo (stenosi portale) tutti dal più al meno divennero oligurici. Di uno fu già ricordata la cospicua diminuzione dell'urina: 100-150 cc. quotidiana contro 500-600 eliminati prima dell'intervento. Nell'animale che sopravvisse più a lungo la quantità di urine eliminate in 24 ore discese a 350-400 cc. contro una media precedente di 550-600 ecc. Solo in quest'animale fu ricercato il ritardo di eliminazione dell'acqua assunta coi pasti (opsiuria) e l'effetto dell'ingestione forzata (per sonda) di forti quantità d'acqua (350 cc.). L'un sintoma e l'altro si dimostrarono negativi. L'oliguria ortostatica non fu ricercata. Il ritmo quantitativo di eliminazione urinaria e così, per quanto possibile indagare, il ritmo di colorazione non subirono alterazioni di sorta. Debbo anche dire che l'opsiuria, l'anisuria, l'isuria, l'inversione del ritmo colorante delle orine, furono da me più volte ricercati anche in casi clinici i più manifesti di ipertensione portale, con risultati costantemente negativi. Io non intendo con questo minimamente infirmare il valore dei sintomi indicati dagli Autori francesi. Mi limito ad esporre obbiettivamente i fatti rilevati, fatti che del resto non rappresentano per me che reperti collaterali.

Quanto alla genesi della sintomatologia dell'ipertensione portale quale è descritta dagli autori francesi, per essi tre principalmente ne sarebbero i fattori e cioè: 1) difficoltato assorbimento intestinale dovuto particolarmente al fatto che viene a mancare o a diminuire quel prevalere della pressione intraduodenale sulla pressione portale che rappresenta uno dei principali meccanismi dell'assorbimento dell'acqua. Ne consegue evidentemente una diminuzione non solo, ma anche un ritardo dell'assunzione dell'acqua e quindi naturalmente anche dell'eliminazione, donde oliguria ed opsiuria; 2) l'ipotensione arteriosa e venosa periferica che sempre controbilancerebbero l'ipertensione portale. Ne conseguirebbe una difficoltata eliminazione renale; 3) la sofferenza renale dovuta a congestione dei reni stessi per effetto della rete anastomica porto-renale. La stazione eretta aggravando da un lato

la ipertensione portale e quindi abbassando la pressione arteriosa e peggiorando lo stato dei reni, dall'altro rendendo più difficile l'assorbimento intestinale aggraverebbe la sindrome donde la particolare sintomatologia rilevabile in ortostatismo.

Fin qui l'interpretazione affacciata dalla Scuola di Gilbert. Ma per altri Autori avrebbero viceversa valore anche fatti tossici dovuti ad insufficiente depurazione del sangue refluo dall'intestino ad opera del parenchima epatico il più spesso insufficiente nella spontanea ipertensione portale umana. Non sarebbero insomma nella realtà questi ed altri, sintomi veri e propri dell'ipertensione portale, ma solo di una sindrome indipendente ma spesso ad essa associata e cioè dell'insufficienza epatica e più particolarmente di quella funzione antitossica, svelenante nel sangue refluo dall'intestino, funzione così generalmente attribuita al fegato.

Come ho già detto negli animali da me osservati uno solo dei sintomi orinari fu possibile rilevare: l'oliguria. Questa però presente negli animali in ipertensione portale, assente completamente nell'animale operato di fistola porta-cava, benchè in questa sicuramente una massa cospicua di sangue sfuggisse al controllo e quindi all'azione depurativa del fegato che pur essendo perfettamente integro, veniva, da questo punto di vista almeno, a divenire funzionalmente insufficiente. Reperto questo che, pur nella sua incompletezza, indubbiamente depone per l'interpretazione meccanica dei disturbi urinari degli epatopazienti e contro quella tossica.

Ed a questo proposito un ultimo rilievo. Nell'animale operato di fistola porta-cava non sappiamo con precisione quanto fosse il sangue che dalla porta sfuggiva attraverso la cava, ma la conoscenza del regime idraulico e pressorio nei due tronchi venosi, e la provocata rilevante urobilinuria, fanno supporre che questa quantità non dovesse essere piccola specie nei periodi digestivi quando la pressione nella porta si innalza e maggiore diviene verosimilmente per il contrarsi dei capillari epatici e secondo Molitor e Pick anche per il contrarsi di un anello muscolare a funzione pressochè valvolare delle sovraepatiche, maggiore diviene la resistenza opposta dal fegato. Nel periodo digestivo, quindi proprio nel momento in cui il sangue dovrebbe essere più carico di sostanze tossiche. Sostanze tossiche che secondo i concetti più diffusi e generalmente accettati e sui quali ancora recentemente in lunga serie di lavori ha insistito fra gli altri la Scuola del Pick, spetterebbe al fegato, detentore di una funzione antitossica, di neutralizzare.

A queste vedute si oppone il Queirolo che ritiene spettare tale funzione più all'intestino che non al fegato. Ed il Queirolo a sostegno delle proprie vedute potè portare una classica inattaccabile esperienza che disgraziatamente non è universalmente nota come meriterebbe. Egli, abboccando secondo una tecnica personale la porta alla cava e recidendo quindi ogni comunicazione tra cava e fegato, vide per due volte in cani così operati sopravvivenza indefinita in stato di salute eccellente. Nello stesso senso depongono oltre che un'osservazione clinica del Queirolo medesimo, già riportata più su ed assai simile ad un caso personale, il caso pure già ricordato del chirurgo Brewer, che come si è detto, costretto durante un intervento operatorio a legare la porta ad un paziente, ne constatò non solo la sopravvivenza, ma il perfetto riacquisto della salute.

L'esperienza mia di comunicazione supplementare porta-cava senza esclusione del fegato, intesa ad altro scopo, non ha, nè poteva avere, la

chiarezza dimostrativa dell'esperienza classica del Queirolo. Tuttavia anche nel caso mio è indubitato, ne ho esposto le ragioni più su, che la eventuale funzione antitossica del fegato doveva in qualche modo risultare menomata e ciò nonostante la sopravvivenza dell'animale fu indefinita, il suo stato di salute perfetto.

Io non voglio con questo arrivare fino a negare l'esistenza della funzione antitossica del fegato, ma mi pare lecito se non altro il supporre che di tale funzione si sia forse alquanto esagerata la portata. La osservazione mia e molto più il ricordo di quelle del Queirolo dovrebbero indurre a rivedere l'intera questione.

RIASSUNTO E CONCLUSIONI.

Delle diverse teorie che spiegano la genesi dell'urobilinuria solo la teoria intestinale soddisfa pienamente ed è capace di rendere ragione dell'intero ricambio del pigmento. Un solo punto fa eccezione ed è questa la urobilinuria fisiologica. A spiegare in modo più chiaro il fenomeno lo Zoia autorevolmente ammise che la bilina intestinale eliminata in quasi totalità fosse solo in minima parte riassorbita nell'intestino ed attraversando essa liberamente il fegato dia luogo all'urobilinuria fisiologica. Si viene così a negare il riassorbimento intestinale della bilina e la funzione di fissazione dal parenchima epatico su di essa esercitato, viceversa ammesso dalla maggioranza dei fautori della genesi intestinale del bilinogeno. Da me fu parecchi anni addietro supposto che pur sussistendo, come per ragioni cliniche difficilmente si può negare, la ricordata attività epatica, fosse l'urobilinuria fisiologica dovuta a sangue che refluo dall'intestino sfugge al controllo epatico incanalandosi per le collaterali portali. Analoga ipotesi era stata ventilata anni addietro dal Meyer-Betz. La questione, oggi ripresa al lume di osservazioni cliniche e di ricerche sperimentali, permette le seguenti conclusioni:

1°) Osta in modo assoluto al concetto che la urobilinuria sia funzione di una esagerata emolisi, la constatazione più volte fatta (Adler, Ceconi, Greppi) di casi in cui ad urobilinuria cospicua non si accompagna aumento alcuno della stercobilina. Un caso personale di trombosi stenosante portale con imponentissima urobilinuria in assenza di ogni aumento di emolisi, mentre depone nello stesso senso, marcatamente anche depone, in assenza di ogni lesione epatica, per il meccanismo di produzione dell'urobilinuria fisiologica da me prospettato.

2°) L'apertura d'una fistola porta-cava senza sezionare nè comunque disturbare il circolo epatico fu in un cane causa provocatrice di grave e persistente urobilinuria.

3°) Un certo grado di stenosi apportata sul tronco portale fu pure attraverso attivazione del circolo collaterale, apportatrice di urobilinuria. in un gruppo di cinque cani.

4°) Uguale risultato, ma di assai breve durata, si ottenne per stasi sopraepatica procurata a mezzo di pneumotorace ad alta tensione e rapidamente istituito. Nessun risultato viceversa si ha da questo punto di vista da un pneumotorace lentamente istituito. Anche nell'uomo al seguito di pneumotorace terapeutico non è mai stata osservata urobilinuria.

5°) Mentre di regola negli animali resi urobilinurici, l'urobilinuria stessa conservava il suo normale ritmo, in due dei cani in cui fu provocata

stenosi portale, fu dato osservare una vera « atassia urobilinurica » quale fu da me descritta in alcuni epatopazienti. Il meccanismo di tale fenomeno va verosimilmente ricercato in rapide e brevi attivazioni del circolo collaterale portale, già più o meno sfiancato attraverso stimoli nervosi o *deficit* circolatorii.

6°) I risultati delle esperienze surriportate provano in modo incontestabile la realtà del riassorbimento intestinale della bilina e della sua fissazione per parte del fegato.

7°) Negli epatopazienti è possibile constatare una vera e propria urobilinuria ortostatica ed è ad ogni modo l'urobilinuria resa più manifesta dall'ortostatismo.

8°) Nei medesimi malati è possibile rilevare una più facile provocabilità della glicosuria alimentare come già era stato constatato da Loeper.

9°) I fatti ricordati ai numeri 7-8 sono ravvicinabili alla oliguria ortostatica descritta da Gilbert e Villaret e secondo ogni verosimiglianza come questa rapportabili all'aggravarsi in ortostatismo dell'ipertensione portale alla quale si debbono imputare. All'ortostatismo è forse almeno in parte dovuto anche il normale ritmo di eliminazione della bilina.

10°) Nell'estrinsecazione della sintomatologia della sindrome di ipertensione portale è da fare una parte piuttosto ampia alle differenze individuali nella capacità di costituirsi di un circolo collaterale. Questo può in vari casi raggiungere un'efficacia tale da completamente supplire al circolo portale mentre altra volta può essere assolutamente insufficiente. È assai verosimile che a tali anatomiche e funzionali differenze individuali siano rapportabili i diversi quadri clinici con cui possono decorrere talune forme morbose e particolarmente la cirrosi epatica, dovendosi ad esse differenze individuali l'apparente rapidità o lentezza di decorso della malattia.

11°) L'urobilinuria pur potendo avere varia genesi e significato è da ritenersi quale sintoma immancabile, precoce e sensibilissimo di ipertensione portale.

12°) Malgrado quanto è stato rilevato ai numeri precedenti la determinazione dell'intensità dell'emolisi dedotta dalla massa di bilina escreta nulla perde del suo valore clinico. Essa ricerca è però da ritenersi soggetta a numerose interferenze che se non ne spostano il valore pratico, ne escludono però il valore assoluto ed escludono altresì la possibilità di risalire da essa alla espressione in cifre assolute della quantità di emoglobina distrutta. Anche a scopo clinico a tale ricerca non può essere attribuito valore di reperto patologico, che se le cifre ricavate divergono notevolmente dalla norma.

13°) In un limitato numero di ricerche, nessuna alterazione nel ricambio dei cloruri, nel contenuto albuminico e nella forza oncotica del siero fu constatata negli animali in ricerca.

14°) Analogamente nessuna alterazione di questo genere fu rilevata in casi clinici di ipertensione portale. Nemmeno in un caso grave, con ascite rapidamente riformantesi e frequentissimamente paracentizzata, fu rilevata alcuna alterazione della forza oncotica nè alcun segno della cosidetta anemia sierosa. Egualmente negli stessi malati la ipotensione arteriosa generalmente presente non fu mai tanto cospicua da richiedere altra spiegazione che le scadute condizioni generali e da non rendere necessaria alla sua comprensione l'ammissione da alcuni Autori fatta di un'influenza diretta dello stato ipertensivo portale.

È comunemente ammesso dagli Autori che il tempo che un determinato reagente chimico impiega a distruggere l'emoglobina è l'entità di misura che ne rappresenta la *resistenza.*

Il Krüger e il Fago hanno sperimentalmente dimostrato che, se si parifica ad 1 la resistenza della emoglobina umana, quella del cane è rappresentata dal rapporto di 4.1, quella del gatto da 1.5, del maiale da 2.000, della mucca pure da 2.000, della pecora da 1800, del coniglio da oltre 20, e così via. Le differenze sono quindi estremamente notevoli da specie a specie, e neppure individui della stessa specie hanno emoglobine egualmente resistenti, benchè naturalmente l'oscillazione dei valori sia in questo caso assai meno cospicua.

Ho voluto riprendere le ricerche su questo argomento, sia come controllo di quelle già eseguite da altri Autori, sia allo scopo di studiare se sperimentalmente era possibile rinvenire una spiegazione delle variazioni della resistenza emoglobinica in casi patologici, e sia infine per stabilire in quali limiti dovesse essere contenuto il concetto di resistenza emoglobinica a tutt'oggi così vago ed impreciso.

A questo scopo ho seguito la tecnica indicata dal Krüger e che qui brevemente espongo.

Tecnica. — Il sangue viene prelevato alla sera dalla vena della piega del gomito, possibilmente alla stessa ora, nella quantità approssimativa di 2 cc. che vengono messi in un tubo da saggio, contenente circa 10 cc. di acqua distillata. Si agita allo scopo di ben laccare il sangue, si lascia riposare e si filtra per separare i fiocchetti di fibrina, che però alle volte non è possibile eliminare completamente se non provvedendo ad una seconda filtrazione.

Al mattino seguente si procede alla determinazione del tasso emoglobinico. Anzichè usare l'emoglobinometro clinico originale del Sahli, in cui il tubo campione contiene una soluzione titolata di ematina, che con il tempo può alterarsi decolorandosi, al quale fenomeno viene da alcuni imputata la differenza dei risultati ottenuti dai vari autori; ho preferito usare l'emoglobinometro del Sahli-Leitz in cui il tubo contenente la soluzione di ematina è vantaggiosamente sostituito da due bacchette di vetro pieno colorato, inalterabili quindi e con le quali il confronto colorimetrico avviene con assai maggiore sicurezza. Chi ha pratica di tali ricerche sa infatti quanto sia utile aiutare l'occhio anche se dotato di potere colorimetrico normale, tanto più in una serie di determinazioni come quelle di cui è oggetto il presente lavoro, in cui le variazioni nella valutazione del tasso emoglobinico possono indurre in non trascurabili errori.

Allo scopo di rendere più rapide le ricerche ho fatto costruire una serie di tubicini graduati, identici a quello campione dell'emoglobinometro, in ognuno dei quali viene posto cc. 0,1 della soluzione di sangue laccato. In seguito si pone in ogni tubicino cc. 0,1 di soluzione N/10 di acido cloridrico. Per evitare dannose perdite di sostanza che naturalmente importerebbero errori nella valutazione finale, è ovvio scendere con la pipetta graduata sino al fondo dei tubicini. Si pongono poi questi a bagnomaria per 10' ad una temperatura che può oscillare da 50° a 60° allo scopo di ridurre completamente l'emoglobina.

Per ogni tubicino si procede infine alla graduale aggiunta di acqua di-

stillata, avendo cura di agitare senza far bolle, frequentemente confrontando con i tubi campione sino a che la tinta risultante appaia perfettamente identica alla tinta di questi. Ciò fatto si procede alla lettura del livello a cui giunge il liquido.

In base alla formula $x = \frac{100}{p}$, in cui p è il valore letto sulla graduazione del tubo dell'emoglobinometro, si ricava il valore di x che esprime in cc. la quantità della soluzione di emoglobina a cui si aggiungerà tanta acqua distillata da raggiungere il volume complessivo di cc. 20. In tal modo operando si ottiene una soluzione che rappresenta — *diluita al centesimo* — una emoglobina al cento per cento della scala del Sahli. E' opportuno per procedere a questa lettura porsi nelle migliori condizioni di luce, operando sempre alla stessa ora, ad esempio di mattina, e su un fondo uniformemente luminoso, non abbagliante. Con un poco di pratica è facile avere risultati soddisfacenti.

È sulla soluzione di emoglobina così ottenuta che si procederà alla determinazione della R. E. Si prelevano infatti cc. 5 di questo liquido che vengono posti in una vaschetta di cristallo a faccie piane parallele distanti tra loro un centimetro. Questa vaschetta viene fissata dinanzi alla fessura del collimatore dello spettroscopio, in modo che il raggio proveniente dalla sorgente luminosa la attraversi. Ho usato costantemente in tutte le determinazioni una lampadina di vetro smerigliato della potenzialità di 60 candele, posta alla distanza di 12 cm. dallo spettroscopio.

Lo spettroscopio usato è quello universale del Péllin di Parigi.

Le determinazioni sono state fatte in camera oscura, per evitare sorgenti luminose che potessero essere fonte di errore.

Si cronometrava il momento in cui si poneva la soluzione di idrato sodico, di solito al titolo di N/4 per la determinazione della resistenza della emoglobina umana, nella vaschetta contenente la soluzione emoglobinica, sorvegliando al cannocchiale dello spettroscopio il momento in cui lo spettro di assorbimento caratteristico della emoglobina scompare. Si procede alla lettura del tempo cronografato in minuti primi, in minuti secondi ed in quinti di secondo. Questo tempo rappresenta la misura della resistenza emoglobinica.

Per evitare possibili suggestioni il cronografo veniva manovrato da un aiuto il quale lo fermava a comando dell'osservatore posto al cannocchiale dello spettroscopio.

È bene avvertire che specialmente all'inizio la lettura spettroscopica non è delle più semplici; è assai difficile infatti determinare in modo esatto l'istante in cui scompaiono le strie di assorbimento. Consiglio per esperienza di osservare nel campo del cannocchiale spettroscopico non direttamente, ma un poco obliquamente, per modo che la troppo luminosità non abbagli la retina e non ostacoli la visibilità delle strie quando la loro intensità va a mano a mano affievolendosi. È bene anche guardare ad intervalli per non stancare l'occhio in una troppo lunga attesa ed è anche opportuno ripetere ogni determinazione almeno due volte attenendosi alla media dei due valori ottenuti.

È ovvio che la fenditura per cui penetra il raggio luminoso nello spettroscopio va tenuta ad una larghezza costante per tutte le determinazioni.

Malgrado la più accurata applicazione del metodo gli viene riconosciuta la possibilità di un limite di errore del 10 % circa.

Ho esaminato la R. E. in un centinaio di casi di cui dieci donne clinicamente sane e le altre ammalate di entità morbose appositamente scelte tra le più diverse.

L'esame dei casi qui sotto elencati permette di procedere ad alcune osservazioni sulle variazioni di cui è suscettibile la resistenza emoglobinica.

1. Eredoluetica, anni 17 — R. E. = 45" 3/5
2. Empiema metapneumonico (convalescente), anni 23 — R. E. = 1'8" 1/5
3. Reumatismo poliarticolare acuto, anni 22 — R. E. = 1'3" 2/5
4. Psicosi, anni 57 — R. E. = 1'4"
5. Tubercolosi polmonare (pnx), a. 40 — R. E. = 1'
6. Tubercolosi polmonare (emoftoe), anni 27 — R. E. = 1'11" 1/5
7. Tubercolosi polmonare subfebbrile, anni 25 — R. E. = 54" 3/5
8. Ascesso polmonare, anni 37 — R. E. = 1'1" 1/5
9. Cardiorenale-albuminurica, anni 68 — R. E. = 1'
10. Neoplasma maligno dello stomaco, anni 49 — R. E. = 59" 1/5
11. Metrite, anni 45 — R. E. = 1'7" 2/5
12. Pleurite tubercolare, anni 45 — R. E. = 1' 2"
13. Cancro del retto ulcerato, anni 36 — R. E. = 47" 1/8
14. Postumi di emiplegia, anni 65 — R. E. = 52" 2/5
15. Vizio cardiaco in scompenso, anni 35 — R. E. = 57"
16. Pleurite tubercolare, anni 17 — R. E. = 58" 4/5
17. Vizio mitralico doppio, anni 36 — R. E. = 41"
18. Sana, anni 70 — R. E. = 50" 2/5
19. Sana, anni 72 — R. E. = 47"
20. Miocardite in soggetto sifilitico, anni 54 — R. E. = 1'2" 4/5
21. Asma d'origine renale, anni 67 — R. E. = 55" 3/5
22. Emiplegia, anni 61 — R. E. = 54"
23. Pleurite essudativa febbrile, anni 29 — R. E. = 56"
24. Carcinoma del retto, anemia profonda, cachessia, anni 59 — R. E. = 37" 4/5
25. Convalescente di febbre tifoide, anni 33 — R. E. = 58" 1/5
26. Diabete mellito grave, anni 52 — R. E. = 55' 4/5
27. Cortico-pleurite tubercolare, anni 18 — R. E. = 1'1" 1/5
28. Tubercolosi polmonare (pnx), anni 45 — R. E. = 1" 3/5
29. Sana, anni 79 — R. E. = 56" 2/5
30. Ulcera duodenale, grave enterorragia, anni 46 — R. E. = 1'11" 2/5
31. Tubercolosi polmonare, anni 30 — R. E. = 46" 2/5
32. Tubercolosi polmonare, anni 18 — R. E. = 60" 4/5
33. Menopausa, anni 48 — R. E. = 1'2" 2/5
34. Psiconeurosi, anni 37 — R. E. = 57"
35. Disendocrinia metrorragia, anni 36 — R. E. = 1'37"
36. Ulcera gastrica, enterorragia gravissima, anni 63 — R. E. = 1'11" 2/5
37. Febbre tifoide (bronco polmonite), anni 20 — R. E. = 41"
38. Metrorragia profusa in soggetto Basedowoide, anni 25 — R. E. = 58" 1/5
39. Entero-colite ulcerativa, anni 20 — R. E. = 51" 2/5
40. Insufficienza mitralica, albuminuria, anni 30 — R. E. = 59" 2/5
41. Nefrite cronica interstiziale, anni 61 — R. E. = 54" 2/5
42. Bronco polmonite (gozzo), anni 78 — R. E. = 1'2" 3/5
43. Nefrite emorragica, anni 14 — R. E. = 1'3"
44. Enterocolite, anni 21 — R. E. = 53" 2/5
45. Stenosi mitralica, miocardite, anni 60 — R. E. = 54"
46. Sana, anni 78 — R. E. = 57"
47. Febbre tifoide recidivante, anni 26 — R. E. = 59" 3/5
48. Bronco-polmonite, anni 27 — R. E. = 1'3" 3/5

49. Emiplegia, anni 69 . . . . R. E. = 59'' 1/5
50. Pielonefrite in gravidanza, anni 31 . . . . R. E. = 1'3''
51. Cancro dello stomaco, anni 58 . . . . R. E. = 59'' 4/5
52. Tubercolosi polmonare, anni 17 . . . . R. E. = 1'1''
53. Tubercolosi polmonare, anni 32 . . . . R. E. = 56''
54. Calcolosi biliare, anni 60 . . . . R. E. = 58''
55. Ittero catarrale, anni 42 . . . . R. E. = 1'
56. Clorosi, anni 16 . . . . R. E. = 51'' 1/5
57. Clorosi, anni 18 . . . . R. E. = 53''
58. Clorosi, anni 21 . . . . R. E. = 1'1''
59. Sana, anni 32 . . . . R. E. = 58'' 4/5
60. Sana, anni 70 . . . . R. E. = 46''
61. Sana, anni 45 . . . . R. E. = 47''
62. Sana, anni 29 . . . . R. E. = 49''
63. Sana, anni 51 . . . . R. E. = 54'' 1/5
64. Sana, anni 21 . . . . R. E. = 59''
65. Enterorragia da cancro dello stomaco, anni 52 . . . . R. E. = 1'11''
66. Tubercolosi polmonare, anni 29 . . . . R. E. = 59''
67. Ittero catarrale, anni 52 . . . . R. E. = 1'4''
68. Ipertensione arteriosa, anni 60 . . . . R. E. = 44''
69. Cardiorenale con ipertensione, anni 65 . . . . . . R. E. = 48'' 1/5
70. Marasma senile, anni 80 . . . . R. E. = 46''
71. Vizio mitralico doppio, anni 31 . . . . R. E. = 47''
72. Miocardite, anni 60 . . . . R. E. = 1'5''
73. Asma bronciale essenziale, anni 45 . . . . R. E. = 1'
74. Pleurite essudativa, anni 30 . . . . R. E. = 59''
75. Enterite febbrile acuta, anni 21 . . . . R. E. = 56'' 1/5
76. Nefrite cronica interstiziale, anni 64 . . . . R. E. = 55'' 1/5
77. Febbre tifoide, anni 18 . . . . R. E. = 45''
78. Diabete mellito, anni 41 . . . . R. E. = 43''
79. Pleurite essudativa, anni 37 . . . . R. E. = 1'2''
80. Psiconevrosi, anni 49 . . . . R. E. = 54'' 2/5
81. Cortico-pleurite tubercolare, anni 32 . . . . R. E. = 47''
82. Carcinoma dello stomaco, anni 51 . . . . R. E. = 48'' 2/5
83. Glomerulonefrite, anni 19 . . . . R. E. = 1'2''
84. Ulcera duodenale, anni 53 . . . . R. E. = 59''
85. Psiconevrosi, anni 60 . . . . R. E. = 49''
86. Enterorragia del decorso di febbre tifoide, anni 22 . . . R. E. = 1'12''
87. Bronco polmonite acuta, anni 38 . . . . R. E. = 53''
88. Influenza, anni 27 . . . . R. E. = 54''
89. Ittero catarrale, anni 41 . . . . R. E. = 1'1''
90. Bronco polmonite influenzale, anni 29 . . . . R. E. = 51''
91. Cardiorenale, anni 65 . . . . R. E. = 1'4''
92. Ipertensione arteriosa, anni 60 . . . . R. E. = 58''
93. Enterite febbrile acuta, anni 20 . . . . R. E. = 51''
94. Nefrite cronica interstiziale, anni 66 . . . . R. E. = 1'3'' 2/5
95. Diabete mellito grave, anni 48 . . . . R. E. = 47''
96. Pleurite essudativa, anni 27 . . . . R. E. = 54''
97. Emorragia da ulcera duodenale, anni 39 . . . . R. E. = 1'59''
98. Tubercolosi polmonare con emoftoe profuso, anni 25 . . R. E. = 1'18''
99. Bronchite cronica, anni 47 . . . . R. E. = 59'' 4/5
100. Neoplasma maligno dello stomaco, anni 52 . . . . . . R. E. = 1'2''

I vari autori ammettono come valori comuni della resistenza emoglobinica degli individui sani quelli compresi tra 44'' e 60''. Per alcuni i valori salgono un poco oltre. La causa di tali oscillazioni risiede in parte in variazioni individuali, in parte anche in leggere differenze imputabili al metodo di ricerca che per quanto accuratamente maneggiato, non perciò si spoglia

del difetto di origine di giovarsi di mezzi colorimetrici per la determinazione del tasso emoglobinico, e di essere soggetto a variazioni personali nella lettura spettroscopica.

Le cifre che io ho riscontrato nel gruppo di donne clinicamente sane rientrano del resto esattamente nei limiti ritrovati dai vari autori oscillando da 46'' a 59''.

Assai più vaste sono le oscillazioni che si riscontrano nei casi patologici in cui il valore minimo che ho potuto osservare è di 37'' in un caso di carcinoma ulcerato del retto con profonda cachessia; quello massimo raggiunto di 1' 59'' in un caso di emorragia da ulcera duodenale con una possibilità di escursione del valore di R.E. = a 1' 22'' nei casi patologici.

Prima fra le cause che determinano un aumento della resistenza emoglobinica sono le perdite di sangue di qualunque natura, purchè rispondano ai requisiti di essere copiose e rapide. Lo stillicidio di sangue e le perdite occulte così frequenti nella patologia, rimangono per lo più senza conseguenza sui valori della R.E. per quanto importino a lungo andare spiccatissime sindromi anemiche.

Le ricerche estese ad un gruppo di donne affette da tubercolosi polmonare a diverso stadio di sviluppo del morbo, hanno permesso di stabilire che in linea di massima tale malattia non ha influenza alcuna sulla resistenza emoglobinica, se non in via indiretta in quanto che le emoftoe abbondanti comportano abbastanza costantemente un modico aumento della resistenza emoglobinica, per quanto certamente entri quivi in causa l'elemento emorragia.

Analoga considerazione si può estendere ai portatori di tumori maligni, nei quali lo sviluppo del neoplasma, indipendente dallo stadio a cui esso è giunto, non è per se stesso suscettibile di produrre modificazioni anche poco rilevanti della R.E., mentre improvvise, rapide e copiose perdite di sangue che possono secondariamente prodursi nel decorso di alcuni carcinomi, sono suscettibili di determinare modici rilievi dei valori usuali.

Alcuni casi di clorosi mi hanno dato valori normali; ma troppo scarse sono state le osservazioni eseguite su individui affetti da anemia primaria per dedurne conseguenze di qualche valore. Ad ogni modo è anche confermato che solamente l'anemia perniciosa progressiva comporta un aumento cospicuo e costante, tanto da essere indicato come elemento diagnostico della R.E.

La mestruazione secondo I. Davanzo non importa variazioni della R.E. nel senso che sia possibile stabilire una modificazione di questa in rapporto con quella: e ciò in contrasto con il Kittler che in tale fenomeno fisiologico ha creduto di intravvedere un ciclo definito di variazioni della resistenza emoglobinica.

Lo studio delle variazioni della R.E., ricercate da me in molte altre malattie, non permette di assurgere a considerazioni di ordine generale e ciò sia per quanto riguarda le malattie acute (tifo, polmonite, influenza, ecc.) sia nelle malattie croniche (cardiopatie, nefriti, ecc.).

Per le malattie epatiche posso confermare che l'ittero catarrale e la calcolosi biliare dànno valori che non si allontanano dalla norma.

Certamente vi è un elemento comune a molte delle osservazioni fatte ed è che, sia come frequenza che come entità, le variazioni della resistenza

emoglobinica si esercitano per lo più in una unica direzione, precisamente nel senso di un aumento, raramente in quello di una diminuzione. Tale fenomeno, la cui entità non è per nulla proporzionale nè alla natura nè alla gravità delle varie malattie, non deve essere privo di significato, appunto se così costante; ma non è agevole certo dare una spiegazione soddisfacente. Le modificazioni della crasi sanguigna di carattere patologico — quale ad esempio quella riscontrabile nella anemia perniciosa progressiva — e quelle a carattere fisiologico — quale la rigenerazione di porzioni sanguigne dopo emorragie —, presentano in comune lo stesso fenomeno di un aumento della R.E. benchè nel primo caso duraturo, nel secondo solamente transitorio. Tale fatto che proviene da così differenti momenti eziopatogenetici, non può quindi essere suscettibile di una univoca spiegazione.

***

Come è noto già da tempo l'emoglobina è composta per il 4 % di una sostanza colorante, cioè l'emocromogeno, che è quella che lega l'ossigeno e di cui è stata recentissimamente raggiunta da H. Fischer la ricostruzione per via sintetica, e per il 96 % di un albuminoide incolore cioè la globina. Studi ulteriori hanno accertato che, mentre l'emocromogeno ha costituzione costante per tutte le specie, la globina può nelle varie specie differire alquanto.

Le variazioni riscontrabili nella resistenza delle varie emoglobine sarebbero imputabili a due ordini di fatti: il primo nella riconosciuta possibilità di variazioni della struttura della globina, il secondo nella diversa saldezza del legame con cui la globina è legata all'emocromogeno (Abderhalden). Non si può escludere in via teorica che nello stesso individuo possano coesistere globine — e quindi emoglobine — di diversa natura.

La resistenza emoglobinica del sangue del neonato (prelevato all'atto della nascita dal cordone ombellicale) è espressa da una cifra molto grande rispetto alla resistenza emoglobinica normale dell'adulto, tanto da raggiungere i 155', superando cioè da 150 a 200 volte il valore che ha nell'adulto. È noto che il sangue fetale è per buona parte prodotto dal fegato, la cui funzione emopoietica cessa poi colla nascita per essere dovoluta ad altri organi. La resistenza emoglobinica fetale scende rapidamente fin dai primi giorni di vita, per diminuire in seguito assai più lentamente, descrivendo nella serie dei valori successivamente toccati una curva ben definita secondo gli studi del Bischoff, così da raggiungere nel decimo, undicesimo mese di vita extrauterina il valore che in condizioni normali di salute conserverà poi costantemente nell'adulto.

L'aumento della resistenza emoglobinica che è possibile constatare nei giorni che seguono immediatamente ad una profusa emorragia in un individuo normale è comunemente riferito ad un ritorno in circolo di porzioni più o meno grandi di emoglobina fetale proveniente dagli organi emopoietici che come è noto esaltano la loro funzione dopo i salassi.

Qualora la R.E. fosse una proprietà legata esclusivamente alla costituzione di ogni molecola delle emoglobine tale fenomeno dovrebbe constatarsi anche all'infuori della sua concentrazione; in altre parole soluzioni diluite, come soluzioni concentrate dovrebbero ridursi nel medesimo tempo. Se così fosse sarebbe logico ammettere che le porzioni di emoglobina fetale

prodotte dagli organi emopoietici, entrate in circolo e mescolate con il resto della massa sanguigna, non perciò perdessero il loro iniziale grado di resistenza, ma che, saggiati i campioni di sangue dopo cospicue emorragie, con l'esame spettroscopico, si vedessero dapprima intense le strie caratteristiche per l'emoglobina, salvo a constatarne la diminuzione di intensità verso la fine del primo minuto, per persistere poi, per quanto estremamente indebolite, per tutta o quasi la durata della normale resistenza fetale. Ma poichè ciò non accade, ed invece, come tutti gli osservatori hanno potuto constatare l'aumento della resistenza ben lungi dal raggiungere tanto alti valori non è che assai modesto (di 40''-60'' al massimo, come vedemmo), ci si trova di fronte alle seguenti ipotesi, poste in via teorica naturalmente: o l'emoglobina che l'organismo produce in caso di emorragia profusa non hà gli identici caratteri di quella fetale per quanto concerne la resistenza all'azione distruttrice degli alcali; oppure che in presenza dell'emoglobina dell'adulto presenta un comportamento diverso; o infine che la resistenza dell'emoglobina fetale sia proporzionale alla diluizione in cui viene a trovarsi nella massa sanguigna dell'adulto, spiegando così i pochi secondi di cui aumenta la resistenza emoglobinica nel caso di rigenerazione sanguigna.

Allo scopo appunto di rischiarare l'interessante problema ho istituito le seguenti ricerche sperimentali.

In un primo tempo in collaborazione con I. Davanzo, si è tentato di esperimentare su animali.

Prendendo come base il coniglio la resistenza della cui emoglobina è di 21' circa di fronte ad un cc. di Na OH N/4, ho iniettato per puntura intracardiaca a più riprese notevoli quantità di siero isotonico con sospensione di globuli rossi di animali la cui resistenza emoglobinica differisce notevolmente di valore, sia in più che in meno. Mi sono servito rispettivamente del sangue di mucca (con R.E. notevolissima, circa 2000 volte quella umana) e di sangue di donna di R.E. nota. Naturalmente detti campioni di sangue prelevati sterilmente venivano defibrinati ed i globuli rossi erano poi ripetutamente lavati con siero isotonico. Dopo tempi variabili (da 1 a parecchi giorni) venivano prelevati, sempre mediante puntura intracardiaca campioni di sangue dall'animale iniettato, laccati, e, opportunamente diluiti, spettroscopicamente osservati. I risultati ottenuti mediante queste esperienze saranno più ampiamente esposti nel lavoro del Davanzo; ad ogni modo certamente si ottenevano con questo mezzo notevolissime variazioni del valore della R.E. rispetto alla norma.

Ma volendo con maggiore sicurezza e precisione controllare ed ampliare questi risultati, anzichè sugli animali ho senz'altro esperimentato *in vitro*. A questo scopo ho utilizzato direttamente soluzioni allo stesso titolo di emoglobine diversamente resistenti. Per abbreviare poi notevolmente i tempi di osservazione mi sono giovato di emoglobina di coniglio anzichè di altri animali, come quella la durata della cui resistenza emoglobinica non è eccessivamente grande. Naturalmente di queste emoglobine venivano allestite soluzioni campionate all'1 %.

Riferirò qui brevemente i protocolli di alcune delle più significative esperienze:

Esperimento I. — Varia la diluizione dell'emoglobina di donna rispetto a volumi costanti di soluzione NAOH N/4.

TABELLA I.

Emoglobina umana	H_2O	NAOH N/4	R. E.
5 cmc.	—	1 cmc.	49″
4 »	1 cmc.	1 »	36″
3 »	2 »	1 »	16″
2 »	3 »	1 »	14″
1 »	4 »	1 »	8″

Da questa tabella risulta che mentre nei valori estremi si ha all'incirca corrispondenza, si nota invece una rapida caduta della durata della R.E. tra la seconda e la terza diluizione. Quindi la decrescenza della R.E. non è proporzionale al decrescere del titolo della soluzione di emoglobina umana di fronte a quantità costanti del reagente usato.

ESPERIMENTO II. — Ancora minori sono i rapporti di proporzionalità con soluzioni di emoglobina di coniglio. La soluzione di idrato sodico viene adoperata normale per risparmiare il tempo.

TABELLA II.

Emoglobina di coniglio	H_2O	NAOH N/4	R. E.
5 cmc.	—	1 cmc.	4′ 22″
4 »	1 cmc.	1 »	2′ 40″
3 »	2 »	1 »	2′ 10″
2 »	3 »	1 »	1′ 1″
1 »	4 »	1 »	22″

ESPERIMENTO III. — Ho ricercato, mescolando porzioni diverse di emoglobina umana e di emoglobina di coniglio, il comportamento della R. E. di fronte a quantità costanti di NAOH N/4. Si può constatare dalla tabella seguente come piccole quantità crescenti di emoglobina di coniglio facciano salire con notevole sproporzione la R. E. di emoglobina di donna. La miscela ottenuta con cc. 0,8 di emoglobina di coniglio su 5 cc. di volume complessivo raggiunge il valore di R. E. = 3'3''.

TABELLA III.

Emoglobina umana	Emoglobina di coniglio	NAOH N/4	R. E.
5 cmc.	—	1 cmc.	45″
4,8 »	0,2 cmc.	1 »	1′ 4″
4,6 »	0,4 »	1 »	2′ 6″
4,4 »	0,6 »	1 »	2′ 19″
4,2 »	0,8 »	1 »	3′ 3″

Esperimento IV. — Analogo esperimento il seguente in cui però data la maggior quantità di emoglobina di coniglio maggiormente resistente si è usata la soluzione NAOH N/4.

Tabella IV.

Emoglobina di coniglio	Emoglobina donna	NAOH N/4	R. E.
5 cmc.		1 cmc.	4' 42"
4 »	1 cmc.	1 »	3' 47"
3 »	2 »	1 »	3' 40"
2 »	3 »	1 »	2' 53"
1 »	4 »	1 »	2' 27"

Esperimento V. — In collaborazione con il Davanzo ho voluto infine vedere quale fosse il comportamento di quantità costanti di emoglobina di donna al titolo solito dell'1 % rispetto ad uguali volumi di soluzioni di NAOH a titolo differente.

Tabella V.

Emoglobina donna	NAOH	R. E.
5 cmc.	1 cmc. N/4	47"
5 »	1 cmc. N/8	3' 42"
5 »	1 cmc. N/16	oltre 13"

È evidente la sproporzione dei valori di R.E. rispetto alle diluizioni di Na OH; è quindi necessaria una data quantità di idrato sodico per forzare la compagine della molecola emoglobinica.

Esperimento VI. — Dato il risultato dell'esperimento precedente ho voluto appurare se identiche quantità di molecole di idrato sodico anche se contenute in volumi di solvente acquoso diversi avessero un identico comportamento nei riguardi della resistenza emoglobinica. A questo scopo ho allestito l'esperimento come segue:

Tabella VI.

Emoglobina donna 5 cc.	NAOH N/4 1 cc.	R. E. 47"
Emoglobina donna 5 cc.	NAOH N/4 1 cc. + 3 cc. H_2O	R. E. 1'35"

Non basta quindi impiegare lo stesso numero di molecole rispetto ad una data quantità di emoglobina per ottenere un identico risultato; occorre anche che questa quantità sia ad una data concentrazione per distruggere in un dato tempo la struttura dell'emoglobina.

Al quesito infine; se varie sostanze chimiche allo stesso titolo e nelle medesime proporzioni dell'idrato sodico diano gli stessi risultati rispetto alla R.E. si deve in base ai dati sperimentali rispondere negativamente. Di fronte

ad altre sostanze che non siano l'idrato sodico, l'emoglobina assume un atteggiamento di difesa assai differente. È prova di ciò il comportamento dell'acido acetico il quale secondo le esperienze del Körber da me e dal Davanzo ripetute, intacca la compagine strutturale dell'emoglobina in modo sostanzialmente diverso, poichè mentre basta 1 cc. di Na OH N/4 per ridurre completamente l'emoglobina umana di solito in meno di 1', occorre invece 1 cc. di soluzione *normale* di acido acetico per ridurre l'identica quantità di emoglobina ma impiegando un tempo assai più lungo: oltre 3'. Non solo, ma mentre sarebbe lecito attenderci un comportamento proporzionale per l'emoglobina di coniglio, si ha invece la sorpresa di constatare che di fronte al reagente acido acetico si comporta in modo sensibilmente uguale alla emoglobina umana.

Si può quindi affermare che, mentre una data sostanza chimica porta la sua azione disgregatrice per così dire nello stesso punto della compagine strutturale di due emoglobine diverse distruggendone le molecole in tempi sensibilmente uguali, un'altra sostanza che pure ha spiccata affinità chimica con la prima usata, porta invece la sua azione in punti differenti del complesso molecolare emoglobinico, punti che evidentemente offrono un diverso grado di resistenza alla distruzione. Così si comprende — se pure non si spiega — come di fronte all'acido acetico emoglobina umana e di coniglio si comportino in modo approssimativamente uguale, mentre di fronte all'idrato sodico differiscano tanto fra di loro.

Basta la sommaria esposizione di questi dati sperimentali per far comprendere quanto sia complesso il problema della resistenza emoglobinica e quanto vago ed impreciso sia il termine stesso di « resistenza » se non vi si aggiunga almeno la qualifica dell'agente chimico adoperato, il suo titolo e la concentrazione della soluzione emoglobinica in presenza del quale è stato posto l'agente stesso.

CONCLUSIONI.

L'autore ha ricercato con il metodo spettroscopico la resistenza emoglobinica in 100 casi.

I sani hanno fornito cifre varianti da 46'' a 59''.

Nel sangue di individui affetti da tubercolosi polmonare la R.E. non varia sensibilmente dalle cifre normali, se non dopo abbondanti emoftoe.

Così pure dicasi per i tumori maligni.

Le ricerche estese *in vitro* a soluzioni titolate di emoglobine diverse hanno dati i seguenti risultati:

1) Le varie diluizioni dell'emoglobina di donna rispetto a volume e a concentrazione costanti di soluzione di idrato sodico, comportano variazioni della R.E. non proporzionali al decrescere del titolo della soluzione di emoglobina.

2) Ancora meno rispettati sono tali rapporti per l'emoglobina di coniglio.

3) La R.E. di miscele di emoglobina umana e di coniglio variamente mescolate non è proporzionale alle quantità rispettive delle due emoglobine usate.

4) Volumi uguali di soluzioni di idrato sodico a concentrazione diversa rispetto a quantità costanti di soluzione di emoglobina non dànno risultati proporzionali alla diluizione dell'idrato sodico; è necessaria una data quantità di idrato sodico per forzare la compagine della molecola emoglobinica.

5) Quantità uguali di molecole di idrato sodico non hanno uguale comportamento di fronte all'emoglobina se sono sciolte in volumi diversi di solvente. In altre parole è indispensabile una determinata concentrazione dell'idrato sodico.

6) Ogni sostanza ha un suo modo di comportarsi di fronte all'emoglobina. Diversissimo è il comportamento dell'acido acetico rispetto all'idrato sodico pure in soluzioni equimolecolari. Infatti in presenza di acido acetico la molecola emoglobinica di sangue di coniglio ha un comportamento sensibilmente uguale a quella umana.

Le esperienze accennate pongono in rilievo l'estrema complessità delle certo numerose e complicate reazioni che avvengono ponendo in presenza l'emoglobina e il reattivo scelto; e servono se non altro a meglio precisare il vago termine di « resistenza » che non si può usare se non definendo le quantità e le qualità dei reagenti; ogni variazione nelle concentrazioni e nel volume di ognuno dei reagenti importa infatti una variazione sproporzionata della R.E.

RIASSUNTO.

L'Autore mediante il metodo spettroscopico studia la Resistenza Emoglobinica del sangue umano (di individui sani e di malati) e di coniglio, ed osserva come ad ogni variazione dei reagenti usati non corrisponda una variazione proporzionata della Resistenza stessa.

BIBLIOGRAFIA.

BISCHOFF. Ztschft. f. d. ges. exper. Med., Bd. 48 (con la bibliografia completa sull'argomento).

KRÜGER. Med. Welt., I, 9 e 10, 1927.

DAVANZO. Annali di Ostetricia e Ginecologia, 1929.

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PAVÌA
Direttore: Prof. A. FERRATA

L'acetilcolina nell'uso clinico.

Dott. LUIGI VILLA, aiuto e libero docente di clinica medica
Professore incaricato di semeiotica medica.

L'acetilcolina è entrata nel dominio della terapia clinica da tempo assai breve, tuttavia un campo già largo di applicazione terapeutica è stato rapidamente guadagnato ad essa, suscettibile di ulteriori ampliamenti, come è dimostrato in questa nota clinica.

Per opera di insigni fisiologi e farmacologi (Hunt e Taveau, Dale e Richards, Fredericq, Zunz, Loewi, Viale, Clark e a.) erano, a cominciare dal 1906, note le principali proprietà di questo etere acetico della colina ($CH_3.CO.OCH_2.CH_2N.(CH_3)_3OH$), ben più attivo della colina stessa e di altri suoi composti: erano cioè note l'azione vasodilatatrice, *in vivo* e in isola-

mento, l'attività ipotensiva, l'antagonismo farmacologico con l'atropina e con l'adrenalina, sì da farla ravvisare come una sostanza autonomoeccitatrice (ormone vagale secondo Loewi, azione rallentatrice sul cuore) e nel contempo eccitodilatatrice diretta dei vasi arteriosi, con preferenza di quelli medi e piccoli. Essa esercita inoltre un valido stimolo contrattile sulla muscolatura liscia (intestino, utero, Guggenheim e Löffler).

Nell'uomo l'acetilcolina venne introdotta per via parenterale (per *os* è totalmente inefficace) la prima volta nel 1926 da due autori francesi, M. Villaret e J. Besançon, ai quali si devono gli ulteriori passi fatti in questo campo. Questi autori hanno fatto un approfondito studio del medicamento, accertando alcuni fatti di ordine farmacologico: in primo luogo la necessità di conservare perfettamente anidro il sale usato, cloruro di acetilcolina, la opportunità di far uso di soluzioni recenti, meglio ancora se estemporanee di esso, che, altamente deliquescente, con rapidità si scinde in acido acetico e colina assai meno attiva; per ossidazione della sostanza invecchiata in soluzione acquosa può (Soler e Carulla) formarsi della muscarina, altamente tossica. Le vie di introduzione sono la sottocutanea e la endomuscolare; quella endovenosa è considerata non scevra da pericoli. Le dosi variano da 2-5 ctg., in alcune circostanze, a 20-40 ctg. in altre, *pro die*, non oltrepassando *pro dose* i 20 ctg. La tolleranza è stata sempre trovata perfetta con le dosi ora esposte, nessun inconveniente essendo stato sinora osservato. L'effetto sulla pressione arteriosa inizia fra 10' e 30'. Non è stata sinora rilevata assuefazione al farmaco. Ulteriori osservazioni degli stessi autori hanno modificato la posologia, aumentando la dose massima in taluni casi particolari come si vedrà più oltre.

L'attività terapeutica dell'acetilcolina è stata documentata nelle seguenti forme morbose, nelle circostanze che seguono.

Sindrome di Raynaud: precisamente questa forma è stata la prima (1926) studiata da Villaret e Besançon, i quali dopo aver provato altri farmaci, tra i quali la istamina (dilatatrice dei capillari) senza alcun risultato pratico, osservarono che l'acetilcolina (dosi 5-10 ctg. a giorni alterni) diminuiva la pressione arteriosa, aboliva le intense parestesie agli arti colpiti, ripristinava il circolo nelle zone cianotiche, delimitava e faceva eliminare le escare gangrenose delle dita; detto in breve ha guarito la sindrome.

Sclerodermia: gli esiti sull'alterazione cutanea sono incostanti, sebbene i pazienti abbiano un sollievo subbiettivo. Gli AA. hanno usato 10-20 ctg. a giorni alterni.

Endoarterite obliterante: tanto la forma primitiva e idiopatica o malattia di Bürger quanto la forma sintomatica o episodica di altri stati morbosi (arterite senile, diabetica, luetica). Con dosi di 20 ctg. di acetilcolina, somministrata due volte al giorno Villaret e Besançon hanno dimostrato la ricomparsa dell'indice oscillometrico nel territorio vascolare colpito, la scomparsa della cianosi, dell'edema, dei dolori, la delimitazione dello sfacelo gangrenoso.

Spasmi vascolari diversi: claudicazione intermittente, ipertensione essenziale, ipertensione renale, casi di angina pectoris, coliche saturnine, amaurosi da spasmo dell'arteria retinica. Nel caso della ipertensione arteriosa, senza distinzione di natura, gli abbassamenti di pressione possono essere cospicui ed anche assai duraturi con un uso prolungato del farmaco a

dosi medie, 10-20 ctg. una volta al giorno o a giorni alterni: scompaiono i sintomi, quali le vertigini, le parestesie, i fatti visivi, le sensazioni oppressive, ecc. Nelle sindromi accessionali gravi, angina pectoris e coliche saturnine, Villaret consiglia dosi elevate, avendo sperimentato anche la tollerabilità di una dose massiva di 60 ctg.; due o tre dosi di 30-40 ctg. possono in tali casi essere usate anche successivamente a brevi intervalli di tempo.

Trombosi arteriose: va segnalato l'importante successo ottenuto dal Kalt in un caso diagnosticato come trombosi dell'arteria centrale della retina destra con cecità: l'uso precoce di acetilcolina avrebbe ripristinato la visione maculare e ricondotto la acutezza visiva a 8/10. Dopo il Kalt si ricordino i casi di Bailliart e Schiff-Wertheimer (riferiti dal Villaret) di amaurosi curata favorevolmente con acetilcolina.

Rammollimento cerebrale postapoplettico: purchè l'intervento sia precoce si possono ottenere risultati favorevoli nella ripresa motoria con dosi di 20 ctg. due volte al giorno e per molti giorni consecutivi.

Può sembrare, a prima impressione, che il campo di azione terapeutica sia troppo ampio per uno stesso medicamento, e che possa esservi dell'esagerazione in quanto si viene asserendo dagli autori francesi e da altri che ne hanno controllato le affermazioni. Ma si deve osservare come il meccanismo di azione terapeutica nelle forme morbose — patogeneticamente assai diverse — sin qui ricordate, sia unico, e cioè l'azione dilatatrice esercitata sulle arteriole. Sicchè, sebbene siano i territori vascolari interessati diversi, le alterazioni di essi distinte e le cause occasionali svariate, l'effetto essenziale o il ripristino circolatorio (a condizione che la obliterazione vascolare non sia completa e permanente) non può che esser unico, ma seguito da effetti differenti in rapporto stretto con le circostanze suddette. Cosicchè, ciò che potrebbe apparire quasi miracolistico, ove non soccorresse oltre alla premessa fisiologica anche il controllo pratico personale, risulta in realtà giustificato e accettabile.

All'azione fisiologica cardiorallentatrice (autonomotropa?) dell'acetilcolina va riferita l'applicazione terapeutica alla tachicardia parossistica, allo scopo d'interrompere l'accesso e ripristinare il ritmo normale. All'azione di stimolo sulla contrazione dei muscoli lisci, va attribuito l'uso del farmaco contro l'ileo paralitico e contro l'atonia intestinale cronica.

Infine ricordo che Villaret ed Even hanno ottenuto notevoli successi usando l'acetilcolina come antiiperidrotico, particolarmente nella tubercolosi polmonare, usando piccole dosi di 2-3 ctg. per 3-4 giorni; e ancora, che Villaret e collaboratori attribuiscono al farmaco una intensa azione inibente lo *shok* anafilattico, ed infine una spiccata stimolazione sulla secrezione esterna del pancreas.

I meccanismi di queste ultime azioni non appaiono per ora ben chiari.

Villaret e Besançon opportunamente rilevano come tutte queste risultanze, estese a un vasto campo della fisiopatologia, siano provvisorie, dovendo l'esperienza clinica con indagini ulteriori e sistematiche chiarirne la portata definitiva. Si può tuttavia ritenere assai importante l'effetto terapeutico sicuramente documentato nelle diverse sindromi aventi per substrato o turbe vasomotorie (spasmo arteriolare) o alterazioni arteritiche a tendenza ostruente; e basterebbe esso solo per assicurare alla acetilcolina un posto eminente nella clinica e nella terapia, non dovendosi anche trascurare come

tale azione abbia una innegabile importanza per il chiarimento patogenetico di alcuni sintomi e di alcune sindromi.

Contributo clinico personale.

Mentre un allievo della Clinica, il laureando Cacciamali, ha eseguito, da me guidato, ricerche estese sull'azione ipotensiva dell'acetilcolina, ed ha raccolto interessanti curve di abbassamento della pressione arteriosa e caratteristici comportamenti di essa in relazione a diverse condizioni morbose, i quali saranno pubblicati a parte, io stesso ho avuto occasione di sperimentare l'azione terapeutica dell'acetilcolina (1) in alcuni malati dei quali, per gli effetti ottenuti credo opportuno riferire con brevità, tralasciando la descrizione clinica particolareggiata di essi.

Gangrena degli arti da arterite senile: due casi, un uomo di 70 anni circa ed una donna di 60, entrambi in istato marantico avanzato, gravemente arteriosclerotici, vennero all'osservazione mia quando già un intiero braccio nella donna e una intiera gamba nell'uomo erano freddi, nerastri, con sensibilità e motilità attiva abolite, con assenza di ogni pulsazione arteriosa nei tronchi principali; le condizioni generali erano gravissime in entrambi i malati. L'acetilcolina venne subito somministrata in dosi ripetute, 10 ctg. 3 e 4 volte al giorno, e valse solamente a far avvertire per breve durata una debolissima pulsazione arteriosa alla radice dell'arto colpito. La donna morì in pochi giorni e nell'uomo si ebbe una diffusione rapida all'altro arto inferiore, che pose fine alla malattia. Non si potè avere controllo anatomico.

Non è il caso di insistere su queste due osservazioni, nelle quali non si può escludere siasi potuto trattare di completa ostruzione trombotica delle arterie interessate, se non per dedurne che, in altre consimili, condizioni assolutamente necessarie per un effetto utile dell'uso dell'acetilcolina sono la tempestività e la precocità dell'intervento terapeutico. In questi casi, non soltanto l'intervento medico, ma pure quello chirurgico era tardivo. Ed in questo senso la nozione dell'attività terapica dell'acetilcolina sulle trombosi arteriose e sulle arteriti, di natura sia ateromasica come diabetica od altra ancora, è preziosa per i medici pratici, i quali soccorrono il malato prima dei medici ospitalieri ed hanno assai più di questi la possibilità di fare del farmaco un uso vantaggioso, perchè precoce.

Endoarterite obliterante primitiva: un caso in un giovane ingegnere di 32 anni. La gravità del processo ha condotto, anni addietro, alla amputazione di una gamba. E' stata accuratamente esclusa dall'esame anamnestico e clinico ogni condizione morbosa che potesse far noverare questo caso tra le endoarteriti sintomatiche, sicchè esso rientra nel quadro della forma descritta dal Bürger. Il malato soffre di una ripresa dei sintomi degli arti e inoltre da tempo di una sindrome che viene diagnosticata come dovuta ad ulcera gastrica. Da qualche mese il paziente fa quotidiano uso di acetilcolina e asserisce che sono scomparse tanto le parestesie che da qualche tempo erano insorte in un braccio, quanto il dolore all'epigastrio e gli altri sintomi dell'ulcera. Il polso alla radiale è ritornato percettibile, la pressione arteriosa misurabile. Va notato che nel contempo è stata prescritta anche una cura diretta contro la ulcera gastrica. Non vorrei asserire come fatto sicuro

(1) È stato in tutte queste prove usato il cloruro di acetilcolina, sol. 10 % e 5 %, preparato dalla Soc. Roche di Milano.

che l'acetilcolina abbia valso a fare recedere la sindrome gastrica; tuttavia, ove si consideri la varietà delle concezioni patogenetiche dell'ulcera gastrica, tra le quali è sostenuta pur quella circolatoria, penso che meriti di essere attentamente considerata anche una possibilità congenere e che ulteriori osservazioni in questo senso siano giustificate.

Trombosi arteriosa multipla, nel corso di endocardite settica, con emiplegia sinistra. Trattasi di un giovane di 28 anni, affetto da endocardite a sede aortica e relativa insufficienza valvolare, che rimase a lungo degente in clinica. La emocultura risultò positiva per uno streptococco non emolitico. Si ebbero manifestazioni trombotiche successive, prima al braccio sinistro, poi a quello destro e alla gamba destra, con sintomi subbiettivi intensi, quali dolori spontanei e da movimento, senso di intorpidimento, di freddo, di perdita dell'arto, ed obbiettivi come edema dell'arto, in corrispondenza al punto del vaso colpito nodosità assai dolorosa, a valle di questa assenza del polso, raffreddamento e pallore dell'arto. Al braccio sinistro si ebbe un modico ripristino spontaneo di circolo, sebbene alla radiale il polso sia rimasto molto piccolo e il carattere di celerità caratteristico dell'insufficienza aortica non più rilevabile. Per le successive manifestazioni all'arto superiore ed inferiore destro si ricorse all'acetilcolina (5 ctg. tre volte al giorno) con effetto rapido e permanente su tutti i sintomi rilevati. Dopo circa due settimane dalla cessazione della terapia, improvvisamente si manifestò una emiplegia sinistra: soltanto dopo circa quattro-cinque giorni dall'inizio di questa manifestazione si potè avere ed iniettare acetilcolina (tre volte al giorno 5 ctg. per volta) per una settimana ininterrottamente. Prima di questo intervento le condizioni del malato si erano mantenute stazionarie e si potè quindi osservare in coincidenza con esso la evidente ripresa graduale della motilità della gamba, quindi del braccio paralizzati, fatti anche questi da valutarsi analogamente agli effetti ottenuti sulla circolazione degli arti a mezzo dell'acetilcolina. L'intervento dei parenti, che vollero ricondurre a casa il malato per le condizioni gravi nelle quali esso versava, interruppe la osservazione ulteriore dei fatti, già peraltro chiari nel loro svolgimento, e ci tolse la possibilità dell'esame anatomico che sarebbe stato, sotto molti aspetti, interessante.

Colica saturnina, un caso. Il paziente, uomo anziano, verniciatore, entra in Clinica in preda a dolori addominali non molto violenti. La intossicazione da piombo è clinicamente ben manifesta, sebbene la colica sia moderata; sull'esempio di Laignel-Lavastine e Fouquet viene subito iniziata la somministrazione di acetilcolina (due iniezioni al giorno, 10 ctg.) che si presume abbia giovato, poichè i dolori addominali si sono subito attenuati e in tre giorni circa sono scomparsi, la pressione arteriosa, modicamente elevata, è diminuita di circa 20 mm. Si è quindi provveduto alla terapia della intossicazione saturnina.

Da ultimo tre casi dell'ambito neuropatologico: una *meningoradicolite* in una vecchia luetica di 62 anni, già ospite della Clinica Neuropatologica, dove questa diagnosi fu appunto formulata; due casi di *tabe dorsale*, non già atassica, un uomo di 47 anni osservato a Milano nella cerchia delle conoscenze personali, ed una donna di Pavia ancor giovane e aitante.

Il primo caso entra in Clinica d'urgenza per violentissimi dolori mesogastrici continui, con vomito e con ematemesi discreta; l'ammalata soffre anche di dolori lancinanti al dorso e agli arti inferiori. Dopo molti giorni di terapia varia sintomatica, che ha valso a por fine alla ematemesi, ma non

ad attenuare decisamente le algie addominali, che si esacerbano di notte a parossismi intollerabili, ricorro all'acetilcolina (2 iniezioni al giorno, 20 centigrammi): l'esito è impreveduto nella sua prontezza, i dolori si attutiscono già nelle prime 24 ore e scompaiono al secondo giorno di cura. L'ammalata ha un completo benessere per vari giorni, dorme, si nutre, aumenta di peso. La pressione arteriosa della malata da 210/110 si abbassa nel corso di vari giorni sino a 170/85. Ho voluto provare a smettere l'uso dell'acetilcolina e infatti gradualmente in circa una settimana la pressione arteriosa si è riportata ai primitivi valori e sono ricomparsi di notte modici dolori addominali. A questo punto una nuova serie di iniezioni di acetilcolina ha rinnovato il benefico effetto della prima.

Nel primo dei due casi di tabe dorsale erano lamentate, analogamente al precedente, crisi dolorose addominali molto violente, senza ematemesi, pertinaci ad onta delle cure fatte; ed anche in questo caso l'acetilcolina ha troncato la sintomatologia dolorosa in modo netto e deciso. La terza paziente, pure tabetica, seguita e curata da anni da un neuropatologo, soffre di intensi dolori a carattere lancinante agli arti, scarsamente suscettibili di miglioramento con le cure periodiche fatte; anche in questo caso l'uso dell'acetilcolina si è mostrato efficace, poichè dopo sei giorni di terapia (una iniezione giornaliera di 5 ctg. di medicamento), la sintomatologia dolorosa, per solito poco docile ad altri mezzi curativi, si è nettamente attenuata. La osservazione di questa malata, come dei precedenti due casi, viene continuata.

Si noti come un controllo fatto su altri stati dolorosi (crisi mestruali, dolori articolari, ecc.) ha escluso ogni proprietà analgesica autentica nell'acetilcolina. Sicchè l'effetto analgesico ottenuto nei tre casi neurologici ultimi descritti, come anche nella colica saturnina, va riferito piuttosto alla nota azione sui vasi e può costituire una riprova della asserita patogenesi vasomotoria o spastica della sintomatologia dolorosa delle crisi tabetiche e degli stati morbosi affini (radicolite spinale). Ed in considerazione degli scarsi mezzi atti a moderare queste crisi dolorose, l'acetilcolina costituisce un pregevole acquisto terapeutico, meritevole a mio avviso di largo uso in questo campo della patologia nervosa.

CONSIDERAZIONI.

La esposizione delle particolari forme morbose nelle quali l'uso dell'acetilcolina ha dato brillanti risultati, mira più che ad un controllo delle affermazioni degli autori francesi, a richiamare anche nel nostro paese l'attenzione di studiosi e di pratici su questo medicamento, le indicazioni di uso del quale trovansi in campi assai disparati della patologia umana, da sindromi puramente e direttamente circolatorie, a sindromi riferite al sistema neuro-vegetativo o a quello digerente, o cutaneo, o nervoso. Nè credo che le possibilità terapeutiche siano così esaurite, ove si pensi che, ovunque il substrato patogenetico di una sindrome morbosa sia arteriospastico, l'acetilcolina può trovare utile impiego, pur prescindendo dalla eziologia della sindrome stessa. A questo proposito mi parrebbe opportuno un tentativo rivolto, nel campo ostetrico, alla *eclampsia*, in sostituzione del veratro verde non immune da pericoli, a differenza dell'acetilcolina che non ne presenta alcuno. Tuttavia anche le sindromi dovute ad una alterazione a

carattere lesivo ostruente, purchè parziale, e tanto più come spesso avviene se col fattore spasmo associato, possono essere suscettibili di miglioramento.

L'uso dell'acetilcolina può valere anche a chiarire alcune patogenesi tuttora controverse e discusse.

L'utilità dell'impiego dell'acetilcolina non è attenuata dalla transitorietà dell'azione: questa può venire prolungata da un uso continuativo e duraturo del farmaco. E se essa è un farmaco sintomatico, il suo valore è sopratutto connesso alle sindromi contro le quali si dimostra utile: basti pensare alla possibilità di arrestare una violenta crisi tabetica, o una colica saturnina, o un accesso di *angina pectoris*, o, se sarà dimostrato, di eclampsia gravidica, ecc.

Una conseguenza logica di quanto precede riguarda la pratica chirurgica, nel senso che, a mio modesto avviso, non si dovrebbe procedere ad atti operativi sulla innervazione vegetativa, quali la simpatectomia periarteriosa alla Lériche per alcune sindromi come la malattia di Raynaud, il mal perforante e altre, o la resezione del simpatico cervico-toracico alla Jonnesco per la *angina pectoris*, se non dopo aver ricorso ad un sistematico e prolungato tentativo terapeutico con l'acetilcolina.

A facilitare largamente l'uso dell'acetilcolina valga infine anche la considerazione che almeno per quanto è sino ad oggi noto, non vi sono controindicazioni ad esso.

RIASSUNTO.

L'A. ha sperimentato l'efficacia curativa dell'acetilcolina introdotta in terapia da pochi anni e non ancora diffusa nelle cliniche. Dopo avere riassunto i precedenti della questione, espone i propri risultati, che riguardano: due casi di gangrena senile degli arti, un caso di endo-arterite primitiva con ulcera gastrica, un caso di trombosi arteriose multiple con emiplegia, secondarie a endocardite streptococcica, un caso di colica saturnina, due casi di crisi gastriche in corso di radicolite spinale e di tabe dorsale, un caso di tabe dorsale con dolori lancinanti.

L'A. espone la natura per molti aspetti unitaria del meccanismo d'azione terapeutica, la quale ha anche un significato per la patogenesi di alcune sindromi.

L'uso dell'acetilcolina deve essere noto ai medici pratici per un intervento precoce nelle gangrene da arterite o trombosi di qualunque natura esse siano, poichè spesso, arrivato il paziente negli ospedali, la tempestività di simile intervento è già oltrepassata.

Alcuni interventi chirurgici sulla innervazione vegetativa (simpatectomia, resezione del simpatico cervico-toracico) miranti a modificare condizioni morbose riferibili a un meccanismo angiospastico, debbono essere precedute da un tentativo terapeutico con l'acetilcolina.

BIBLIOGRAFIA.

VILLARET e JUSTIN-BESANÇON. Bull. mém. Soc. Hôp., Paris, 1926, 11; Presse Méd., 1928, 38; Bull. mém. Soc. Hôp., Paris, 1929, 14.

VILLARET e EVEN. Presse Méd., 1928, 98.

VILLARET, JUSTIN-BESANÇON e CACHERA. Ibid., 1929, 39.

KALT. Ibid., 1928, 67.

LAIGNEL-LAVASTINE e FOUQUET. Bull. mém. Soc. Hôp., Paris, 1929, 9.

HEITZ. Arch. d. mal. du coeur, ecc., 1929, 6 (ampia letteratura).

VILLA. Boll. Soc. Med. Chir., Pavia, 19 luglio 1929.

IV.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. VITTORIO ASCOLI

La cura medica delle cisti d'echinococco.

Dott. GIORGIO LOLLI, assistente volontario.

È interessante ricordare la storia dei tentativi di cura medica dell'echinococcosi, perchè pur essi, sebbene infruttuosi, hanno contribuito ad allargare le nostre cognizioni sulla biologia del parassita, dimostrandone per lo meno la straordinaria resistenza.

Sopratutto il controllo sperimentale dell'azione dei varî rimedi volta a volta esaltati come specifici, ci ha istruiti sulla grandissima vitalità del cestode patogeno e sulle difficoltà di trovare contro di questo un farmaco veramente attivo. Se si pensa all'importanza che verrebbe ad assumere un medicamento di tal sorta, sia per la profilassi dell'echinococcosi secondaria, che per la cura in alcune localizzazioni dell'echinococco cui anche l'intervento chirurgico arreca scarso giovamento (localizzazioni multiple delle sierose, del s. nervoso centrale, ecc.), è facile comprendere come numerosissime e disparate siano state le ricerche in tale campo.

La possibilità di provocare facilmente e sicuramente la malattia echinococcica nel coniglio, ci permette di studiare in quest'animale l'azione dei vari farmaci ritenuti degni d'esperimento.

Dévé ha da lungo tempo istituito un tal genere di ricerche. Le riassumeremo, perchè dimostrano in modo inoppugnabile l'assoluta inutilità di alcuni tentativi terapeutici:

I) Hjaltelin consigliava la tintura di Kamala che è un rimedio discretamente apprezzato nelle elmintiasi dei bambini. Dévé in un coniglio che aveva delle cisti multiple sottocutanee sperimentalmente provocate, somministrò per quattro giorni a mezzo della sonda, una sospensione oleosa di polvere di Kamala, in dose totale di mezzo grammo. Dopo due mesi dalla cura, le cisti erano immutate e vitali.

II) Nel 1908 De Renzi riferì di aver guarito con l'estratto di felce maschio, alcuni casi di echinococcosi e di cisticercosi. Dévé inoculò nel sottocutaneo di due conigli della sabbia idatica. Iniziò nel giorno stesso e proseguì per 52 giorni successivi, la somministrazione per via gastrica di estratto etereo di felce maschio in sospensione oleosa in dosi in un caso uguali, in un altro doppie di quelle umane. Le inoculazioni divennero egualmente positive.

III) Più interessanti dal punto di vista dottrinale sono i tentativi di siero terapia antiechinococcica. Dufour fu il primo a pensare a tale possibilità. Dévé fece i primi tentativi sperimentali in proposito. Questo Autore,

come del resto precedentemente anche Milian, aveva osservato che le cavie sono assolutamente refrattarie all'inoculazione di scolici. Di quarantasei esperienze, nessuna risultò positiva, e le autopsie dimostrarono gli scolici distrutti, frammentati, inclusi in nodosità fibrose aspecifiche a carattere pseudo-tubercolare. Partendo da tale osservazione Dévé volle provare se non fosse possibile, iperimmunizzando la cavia, ottenere un siero capace di rendere il coniglio refrattario alle inoculazioni di scolici; la clinica ci insegna però che una prima affezione echinococcica, non impedisce ulteriori attecchimenti del parassita.

In cinque conigli Dévé iniettò da 3 a 12 cc. di siero di cavia trattata con due inoculazioni intraperitoneali di scolici. Tre giorni dopo l'esperienza, Dévé praticò ai conigli le usuali inoculazioni sottocutanee di sabbia idatica. Tutte queste inoculazioni divennero positive. Risultati interessanti ebbe da una sesta esperienza pure sul coniglio. Iniezione al fianco destro di 2 cc. di siero di cavia trattata come sopra; nuova iniezione nel medesimo punto dopo un mese; dopo due giorni si inoculano nel sottocutaneo al fianco destro mmc. 50 e al fianco sinistro mmc. 25 di scolici di montone. Dopo tre mesi l'inoculazione era restata negativa al fianco destro: si scorgevano invece abbozzi di scolici al fianco sinistro. Dai risultati di queste ricerche, secondo Dévé, si può concludere che non è impossibile, modificando la tecnica e le condizioni di esperimento, giungere ad ottenere un siero di efficacia tutt'al più preventiva, mai curativa. Evidente sarebbe la sua importanza per la profilassi dell'echinococcosi secondaria.

Tentativi di sieroterapia con esito infruttuoso furono ripresi da Dessy e Marotta nel 1912.

IV) Botteri (1922) e Petroff (1924) provarono ambedue la vaccinoterapia, con liquido cistico in piccole dosi (0.5-1-2 cc.) iniettato sottocute. Petroff in un caso di echinococcosi epato-polmonare, dopo undici iniezioni, constatò l'espettorazione di pezzi di membrana cistica. Le cisti del fegato non restarono affatto influenzate dalla cura.

Dévé praticò a due conigli 5 iniezioni, a distanza di sette giorni l'una dall'altra, di un cc. di liquido idatico. Inoculò in seguito degli scolici e proseguì le iniezioni. Non notò alcuna modificazione nell'evoluzione delle formazioni cistiche.

V) Anche la radioterapia di cui per primo nel 1904 vantò i benefici effetti Diaz De La Quintana, si dimostrò inefficace ai controlli sperimentali di Dévé. Sia *in vitro*, che *in vivo* sui conigli e agendo su elementi giovanissimi e delicati come gli scolici, i raggi Roentgen si dimostrano inefficaci. Solo dosi altissime che attualmente non possono essere usate in terapia senza pericolo per l'ammalato, potrebbero influenzare la vitalità degli scolici. Il radio poi in dose anche estremamente attiva, non impedisce affatto l'evoluzione cistica degli scolici.

VI) Ha suscitato notevole scalpore l'introduzione del Neosalvarsan nella terapia dell'echinococcosi. Si sperò che tale farmaco o per azione parassiticida diretta o per modificazioni profonde da esso indotte nella nutrizione dei tessuti, e quindi nella nutrizione della cisti, potesse divenire il rimedio specifico dell'echinococcosi. Kolbe nel 1914 fu il primo ad usare il Neo-salvarsan. Egli comunicò di aver ottenuto in due casi una necrosi brusca di tutte le vescicole contenute nella cisti adulta. Weinberg obbiettò subito che il reperto di cisti necrotiche, non è infrequente in casi di echi-

nococcosi. Dévé e Payneville inocularono nel sottocutaneo di vari conigli della sabbia idatica. Dopo due mesi iniziarono la terapia arsenobenzolica per via endovenosa. In un coniglio del peso di 3 Kg., riuscirono ad iniettare in 14 iniezioni la dose enorme di gr. 5,95 di Neo-salvarsan. L'inoculazione risultò egualmente positiva. Gli autori concludono le loro ricerche, avanzando l'ipotesi da dimostrarsi di una maggiore attività dell'arsenobenzolo nelle echinococcosi delle sierose.

Cranwell nel 1916 ha operato una cisti idatica del cavo popliteo e l'ha trovata vivente, malgrado sei iniezioni di Neo-salvarsan, praticate in precedenza all'ammalata.

Però Curchod nel 1917, in base alla semplice osservazione di un caso clinico, sostenne ancora l'utilità di un trattamento arsenobenzolico nell'echinococcosi.

*
* *

Le nostre ricerche furono informate allo scopo di controllare in maniera definitiva la pretesa azione terapeutica del Neo-salvarsan. Infatti uno studio completo dell'argomento, sia dal punto di vista clinico che sperimentale, non era stato ancora compiuto. Kolbe aveva studiato l'azione del farmaco soltanto sull'ammalato; e l'aver egli osservato « una necrosi brusca di tutte le vescicole racchiuse nella cisti adulta », non è certo una prova inconfutabile dell'azione parassiticida del medicamento; d'altro lato anche l'osservazione di Curchod è ugualmente discutibile. Cisti morte si rinvengono con frequenza anche in ammalati non sottoposti ad alcuna cura medica. Abbiamo pure già visto come Dévé e Payneville abbiano affrontato l'argomento dal punto di vista sperimentale puro. Le loro inoculazioni furono però compiute nel tessuto cellulare sottocutaneo del coniglio, ossia in un tessuto che non è sede abituale di formazioni cistiche nell'uomo e in cui è dubbio se l'arsenico possa agire con quella intensità che sarebbe necessaria a provocare profonde modificazioni nei processi biologici del parassita inoculato; modificazioni destinate a provocare la sua morte. Gli stessi Dévé e Payneville concludono le loro ricerche, emettendo l'ipotesi che le forme di echinococcosi delle sierose, per ragioni di sede, per i maggiori e più facili contatti con gli umori dell'organismo, potessero essere raggiungibili e quindi influenzabili dal farmaco arsenicale somministrato ad alte dosi.

Noi cercammo di studiare il problema in maniera completa: ossia dal punto di vista clinico e dal punto di vista sperimentale. E ci uniformammo al seguente piano di lavoro:

1°) Trattare con energica cura arsenobenzolica individui affetti da echinococcosi e studiare le eventuali modificazioni indotte dal farmaco nel decorso clinico della malattia.

2°) Espletata la cura, far intervenire operatoriamente e controllare macroscopicamente eventuali modificazioni intervenute nelle formazioni cistiche.

3°) Ricercare con un metodo assai sensibile se il Neo-salvarsan fosse o no presente nel liquido cistico.

4°) Controllare in maniera indiscutibile, ossia con la prova dell'inoculazione sperimentale, la vitalità o meno delle cisti provenienti da ammalati trattati col Neo-salvarsan.

5°) Studiare l'azione del Neo-salvarsan nell'echinococcosi sperimentale specie della sierosa peritoneale.

Scegliemmo come animale da esperimento il coniglio che la pratica dei nostri predecessori ci dimostrò essere assai adatto a tal tipo di ricerche parassitologiche. Nel coniglio si rinviene con una certa frequenza la *Taenia pisiformis*, e più raramente la *Taenia coenurus serialis*. Allo scopo di evitare deplorevoli errori, praticammo costantemente l'esame istologico delle formazioni cistiche osservate. Di alcuni preparati istologici facemmo anche microfotografie. In passato si ammetteva che il coniglio potesse ospitare anche la cisti d'echinococco. Probabilmente si trattava di forme cistiche della *Taenia pisiformis* o della *Taenia coenurus serialis*. Oggi giorno tale possibilità non si ammette che in casi eccezionalissimi. Si citano soltanto due casi sicuri in tutta la letteratura, controllati istologicamente, di cisti d'echinococco spontanee del coniglio (Chatin, Baillet). Inoculammo addirittura piccoli pezzi di parete cistica nel peritoneo, ovvero, sempre in questa sierosa, liquido cistico ricchissimo in scolici. E' questa la tecnica seguita da Dévé.

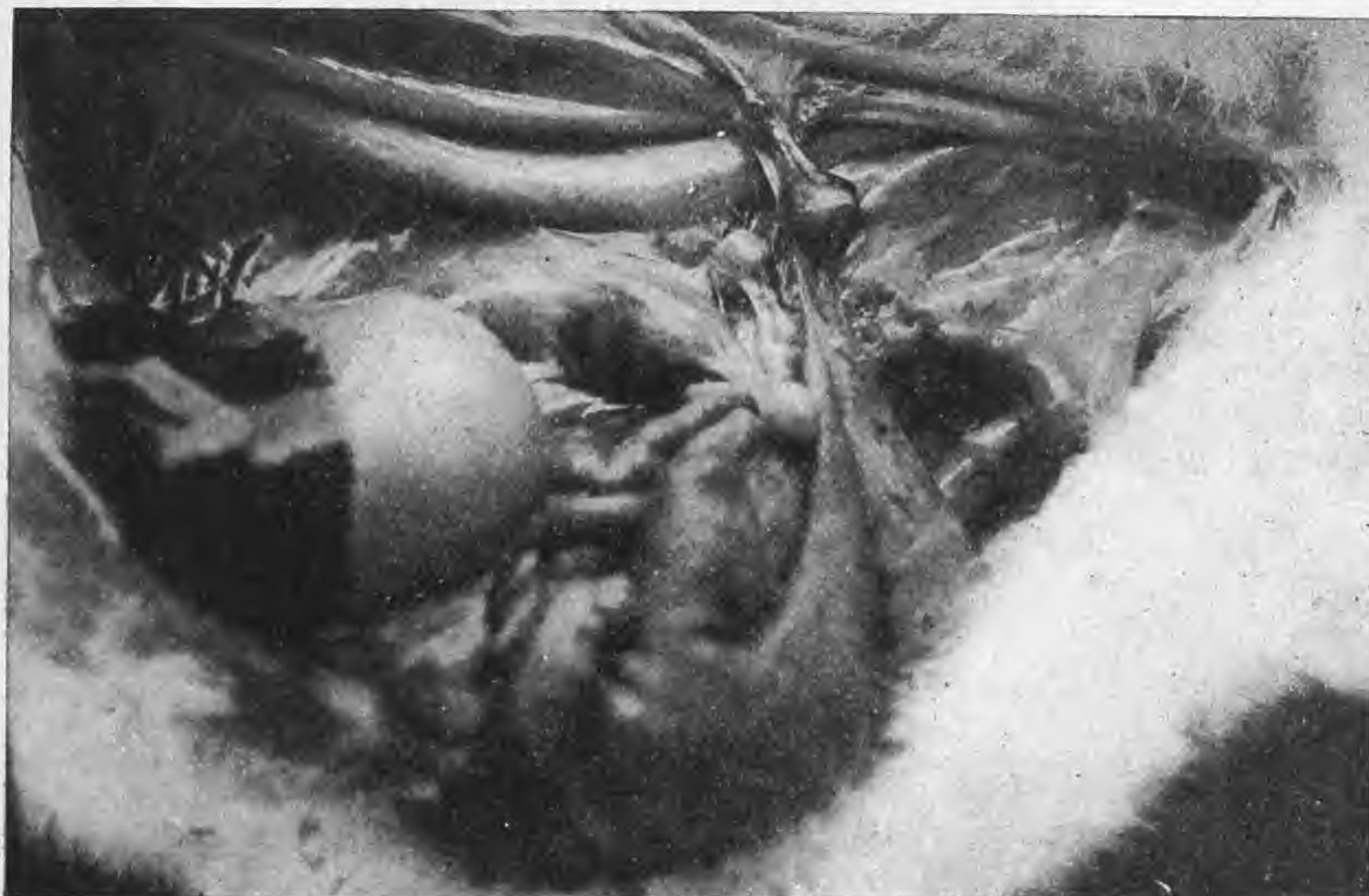
Praticammo la ricerca del Neosalvarsan nel liquido cistico (umano) e nella parete cistica (del coniglio) col sensibilissimo metodo biologico di Gosio per l'arsenico. Si calcola essere questo da duecento a cinquecento volte più sensibile del Metodo di Marsh. E' basato sulla proprietà che hanno molte muffe, e tra queste in modo particolare il Penicillium Arsenici, di attaccare i composti arsenicali e di volatilizzarli sotto la forma di un gas molto tossico, di odore agliaceo. Tale gas per Gosio, Biginelli, Maassen, sarebbe la dietilarsina. Peter Klason invece crede si tratti di ossido di etilcacodile.

ESPERIENZE.

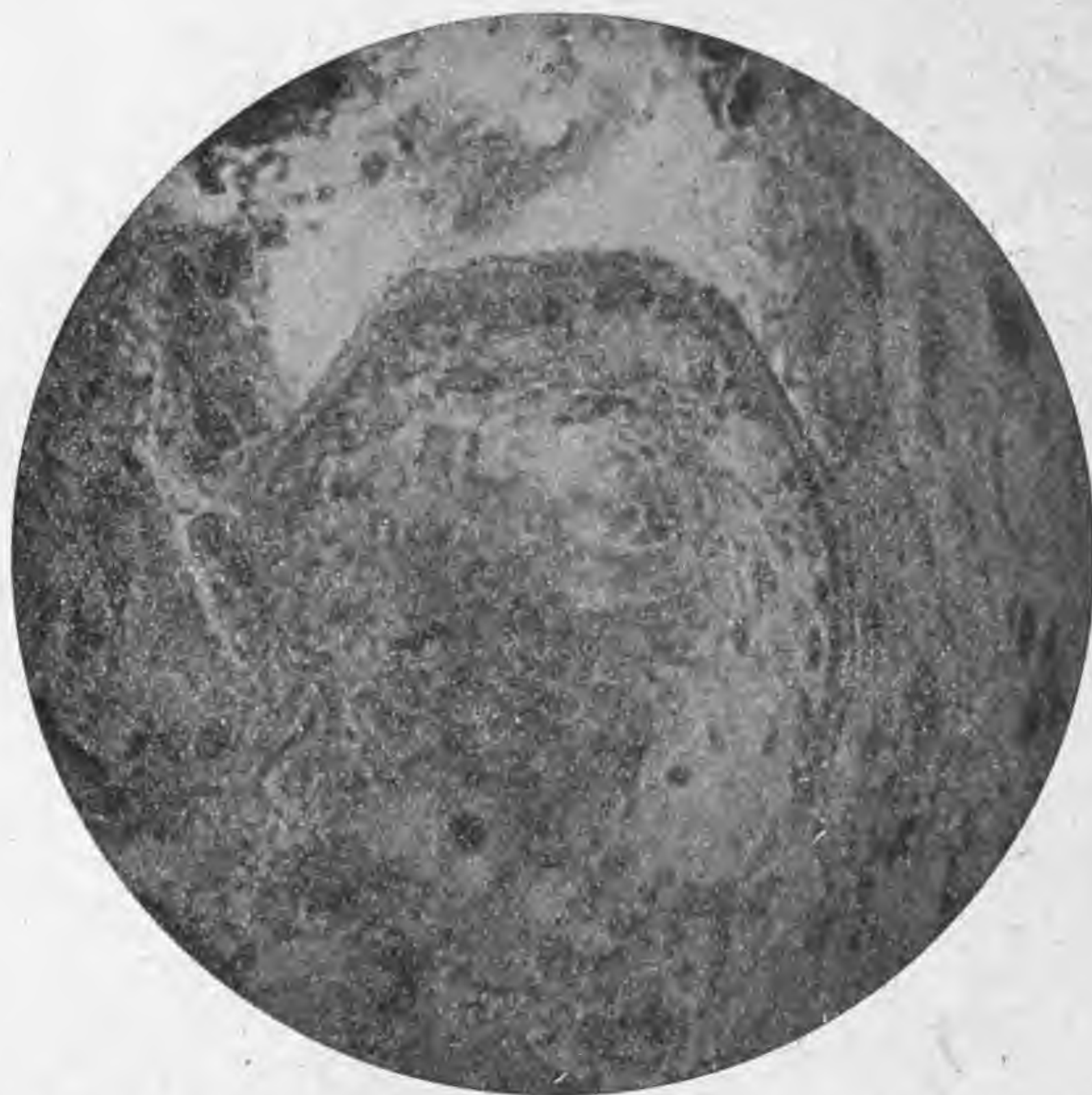
I. — Ammalata G. C. Diagnosi: echinococcosi multipla secondaria del peritoneo. Si praticano otto iniezioni endovenose di Neosalvarsan, a dosi crescenti, somministrando in tutto gr. 4,35 del farmaco. Non si notano modificazioni nè nelle condizioni generali della paziente, nè nel reperto obbiettivo addominale. Dopo dieci giorni dall'ultima iniezione l'ammalata viene operata. Si rinvengono numerose cisti che non presentano alterazioni degenerative o necrotiche, nè all'esame macroscopico, nè a quello microscopico. La ricerca del Neosalvarsan praticata nel liquido di alcune cisti, risulta negativa. Si inoculano quattro conigli con parte del materiale echinococcico prelevato all'atto operatorio. Le inoculazioni, praticate seguendo la tecnica indicata da Dévé, ebbero esito positivo. La natura echinococcica delle cisti sperimentali fu controllata istologicamente.

II. — Ammalata S. I. Diagnosi: cisti d'echinococco del polmone destro e del fegato. Si praticano otto iniezioni endovenose di Neosalvarsan, a dosi crescenti. Si somministrano in tutto gr. 3,15 del farmaco. Il decorso della malattia non resta minimamente influenzato dalla terapia arsenobenzolica. Anche il reperto radiologico non si modifica. Dopo 15 giorni dall'ultima iniezione l'ammalata viene operata della cisti polmonare, dopo tre mesi, della cisti epatica. Entrambe le cisti, non presentano alterazioni, nè macroscopiche, nè microscopiche; contengono vescicole figlie e liquido limpidissimo. La ricerca del Neosalvarsan praticata in entrambi i liquidi cistici, immediatamente dopo gli atti operativi, risulta negativa. Si inoculano con il materiale echinococcico prelevato agli atti operativi, sei conigli. Le inoculazioni ebbero esito positivo.

III. — Si inocula nel peritoneo di un coniglio del peso di Kg. 2,200 un pezzo di parete cistica proveniente da un malato non trattato col Neosalvarsan. Dopo un mese dall'inoculazione si praticano al coniglio cinque iniezioni endovenose di Neosalvarsan, somministrando in tutto gr. 1,05 del farmaco. Si sacrifica l'animale dopo cinque mesi

dall'inoculazione. L'autopsia, oltre al pezzo di parete cistica inoculato e incluso nell'epiploon, rivela altre quindici cisti piccolissime, controllate istologicamente, appese all'epiploon stesso a mezzo di briglie connettivali. Nella parete di queste cisti non si rinvengono tracce di Neosalvarsan.

A) Alcune cisti del cavo addominale.

B) Microfotografia. Tessuto sottocutaneo addominale: due scolici agli inizi della loro evoluzione cistica.

Con la stessa tecnica, si praticano altre due inoculazioni in altri due conigli. Anche in questi, la terapia arsenobenzolica in dosi identiche, iniziata per di più contemporaneamente all'inoculazione, non viene ad ostacolare l'evoluzione della malattia.

C) Microfotografia. Tessuto sottocutaneo addominale: uno scolice ad ingrandimento maggiore, ed in piena evoluzione cistica.

CONCLUSIONE.

Il Neosalvarsan non influenza minimamente il decorso della malattia echinococcica nell'uomo. Non altera affatto la vitalità degli elementi echinococcici i quali, inoculati al coniglio, danno luogo a nuove formazioni cistiche.

La terapia arsenobenzolica inoltre, iniziata nel coniglio contemporaneamente all'inoculazione di materiale echinococcico, non riesce ugualmente ad ostacolare l'evoluzione della malattia parassitaria. Il che significa che il Neosalvarsan non solo è inattivo nelle formazioni cistiche, ma anche su elementi giovanissimi, particolarmente delicati (scolici, vescicole proligere). Onde nessun valore può assegnarsi al farmaco anche per la profilassi dell'echinococcosi secondaria.

Oggi giorno, essendo possibile e facile ottenere la malattia echinococcica nel coniglio, dobbiamo augurarci che ogni farmaco, prima di venir applicato all'uomo, venga controllato con l'esperimento, allo scopo di non fomentare nocive illusioni, e di non procrastinare un intervento chirurgico dal quale soltanto, per ora, possiamo aspettarci la guarigione.

BIBLIOGRAFIA.

DÉVÉ. *De l'Échinococcose secondaire*, 1901, Paris.
ID. C. R. Soc. de Biol., dal 1901 in poi.
ID. Soc. de Méd. de Rouen, 20 aprile 1914.
DÉVÉ et PAYNEVILLE. C. R. Soc. de Biol., 25 aprile 1914; 17 giugno 1922.
DUMONT. *L'echinococcose cérébrale metastatique*, 1918, Toulouse.
MARCIALIS. *La diagnosi dell'echinococco addominale*, 1925, Sassari.
GOSIO. *Die Verflüchtigung des Arsens als Gärungs Erscheinung.*

FINE DEL VOLUME XXXVI (*Sezione Medica*)

Roma, 1929 - Stab. Tip.-Lit. Armani di M. Courrier. V. ASCOLI, dir. e resp.